

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE L'ENCÉPHALITE DITE LÉTHARGIQUE**

par C. LEVADITI et P. HARVIER.

(Avec les planches XVIII et XIX.)

Depuis le 25 décembre 1919, nous avons, à plusieurs reprises et sans succès, essayé d'inoculer l'encéphalite léthargique au singe et au lapin. Le 10 février 1920, pour la première fois, nous avons réussi à conférer cette maladie au lapin, en partant d'une émulsion des centres nerveux provenant d'un sujet mort d'encéphalite dans le service de M. Carnot. Cet essai nous a permis d'obtenir un *virus spécifique à caractères fixes*, pouvant être transmis régulièrement au lapin et se prêtant à l'étude expérimentale de la maladie de v. Economo. Ce sont les résultats fournis par cette étude que nous désirons exposer dans le présent mémoire. Certains d'entre eux ont été déjà relatés dans une série de notes, présentées à la *Société médicale des Hôpitaux*, à la *Société de Biologie* et à l'*Académie de Médecine* (1).

(1) HARVIER et LEVADITI. *Soc. méd. des Hôp.*, séance des 6 février, 5 mars et 7 mai 1920. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 83, séance du 20 mars, p. 354; du 24 mars, p. 385; du 8 mai, p. 674; du 24 juillet, p. 1140; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 20 avril 1920; *Le Journal médical français*, 1920, 9, n° 3, p. 121.

I. — Historique de l'étude expérimentale de l'encéphalite léthargique.

L'étude expérimentale de l'encéphalite a été inaugurée en 1917 par v. Wiesner (1). Cet auteur, se servant du matériel fourni par v. Economo (2), inocula un singe avec une émulsion de centres nerveux provenant d'un cas mortel d'encéphalite. L'injection fut faite par voie subdurale, à la dose de 0,2 cent. cubes. *Quelques heures après*, l'animal parut malade et, le lendemain matin, présenta de la somnolence et une légère parésie d'un des membres inférieurs. Il mourut 46 heures après l'inoculation. L'étude histologique des centres nerveux révéla des lésions d'encéphalite hémorragique au niveau de la surface des circonvolutions cérébrales et de la moelle, accompagnées d'œdème et d'hyperémie. L'ensemencement permit d'isoler un diplocoque facilement cultivable.

Ce premier essai de v. Wiesner doit être considéré comme peu probant. Nous verrons, en effet, par la suite, que le virus de l'encéphalite est difficilement transmissible au singe, lorsque le matériel d'inoculation provient directement de l'homme ; que la période d'incubation est beaucoup plus longue, même quand on s'adresse à un virus ayant subi des passages répétés sur le lapin ; que les lésions sont autrement caractéristiques que celles décrites par v. Wiesner ; enfin, que le germe de l'encéphalite est un microbe filtrant et non pas un diplocoque facilement cultivable.

Bien plus démonstratives sont les expériences publiées en 1919 par Strauss, Hirshfeld et Lœwe (3). Ces auteurs ont inoculé un singe par voie cérébrale avec une émulsion des centres nerveux provenant d'un sujet mort d'encéphalite. L'animal succomba quelques jours après, présentant des lésions de méningite à mononucléaires, une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, des hémorragies punctiformes de l'écorce et une infiltration cellulaire périvasculaire. Les expérimentateurs ne purent réaliser de passages sur d'autres singes.

(1) V. WIESNER, Die Aetiologie der Encephalitis lethargica. *Wien. klin. Woch.*, 1917, n° 30, p. 933.

(2) V. ECONOMO, Encephalitis lethargica. *Wien. klin. Woch.*, 1917, n° 30, p. 584.

(3) STRAUSS, HIRSHFELD et LOEWE. *New York med. Journ.*, 3 mai 1919, p. 772.

Quelques mois plus tard (novembre 1919), ces mêmes auteurs (1) injectent à des lapins un filtrat (bougie Berkefeld) préparé avec les sécrétions naso-pharyngées de malades atteints d'encéphalite : ils obtiennent un virus actif pour cette espèce animale et réalisent des passages multiples.

Ils rapportent, par la même occasion, les résultats expérimentaux obtenus en partant de l'émulsion cérébrale de leur premier singe (cerveau conservé dans la glycérine), chez lequel l'examen histologique avait montré ultérieurement, à côté de lésions hémorragiques traumatiques, des altérations d'encéphalite : ils réussirent à conférer la maladie au lapin, mais ne réalisèrent pas de passages sur cette espèce animale.

Les essais des auteurs américains prouvaient :

1^o *Que le virus de l'encéphalite est transmissible au lapin et au singe ;*

2^o *Qu'il s'agit d'un virus filtrant, pouvant être conservé dans la glycérine ;*

3^o *Que ce virus existe non seulement dans les centres nerveux, mais aussi dans les sécrétions naso-pharyngées des sujets atteints de la maladie de v. Economo.*

Ces expériences ont été confirmées en 1919 par Mc Intosh et Turnbull (2). Après de nombreux essais infructueux (3), ces auteurs, se servant du matériel fourni par une épidémie d'encéphalite ayant sévi en 1919 à Derby, ont réussi à transmettre la maladie à un singe catarrhinien inférieur. Des fragments de centres nerveux d'un cas mortel ont été placés d'abord dans la glycérine à 33 p. 100, puis émulsionnés dans l'eau salée. Une partie de l'émulsion fut inoculée telle que dans le cerveau et la cavité péritonéale d'un *Macacus rhesus* ; le reste fut filtré à travers une bougie Berkefeld, puis injecté de la même manière à un *Cercopithacus patas*. Seul ce dernier présenta de la rigidité et des tremblements, quelques jours après l'inoculation ; il succomba environ deux mois après, et, à la nécropsie, on constata chez lui des lésions hémorragiques et inflammatoires.

(1) STRAUSS, HIRSHFELD et LOEWE. *Journ. of infect. diseases*, novembre 1919, p. 370.

(2) MC INTOSH et TURNBULL. *The experimental transmission of Encephalitis lethargica to a Monkey. The British Journ. of experimental pathology*, 1920, 1, n° 2, p. 4.

(3) MC INTOSH. *Rep. Local Gouvern. Board on Publ. Health*, 1918, n° 121, p. 57.

toires du système nerveux central, particulièrement au niveau des zones les plus atteintes chez l'homme.

* * *

Ainsi que nous l'avons mentionné, nos essais ont débuté le 25 décembre 1919. Les voici par ordre chronologique :

1^o 25 décembre 1919. — LEVADITI et HARVIER : inoculation intracérébrale d'émulsion de substance nerveuse (noyaux centraux, protubérance et bulbe) provenant d'un cas d'encéphalite typique (J...) à un *Macacus cynomolgus* : résultat négatif.

2^o 12 janvier 1920. — WIDAL et LEVADITI : même inoculation (*centres nerveux*) à un *Cynocéphale*, à un *Macacus cynomolgus* et à deux lapins : résultat négatif.

3^o 18 janvier. — NETTER et LEVADITI : inoculation de filtrat (bougie Chamberland) de *salive* provenant de trois cas d'encéphalite à deux lapins et à un *Macacus cynomolgus* : résultat négatif.

4^o 22 janvier. — NETTER et LEVADITI : a) inoculation de liquide céphalo-rachidien à un *Macacus cynomolgus* et à un lapin : résultat négatif; b) inoculation de sang d'encéphalite dans la cavité péritonéale d'un *Macacus cynomolgus* : résultat négatif.

5^o 28 janvier. — GUILAIN, GUY-LAROCHE et LEVADITI : inoculation des *centres nerveux* à un *Macacus cynomolgus* et à deux lapins : résultat négatif.

6^o 30 janvier. — NETTER et LEVADITI : inoculation de liquide céphalo-rachidien à un singe *Callitriches* : résultat négatif.

7^o 7 février. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de *centres nerveux* (cas G...) à un *Macacus cynomolgus* et à deux lapins : résultat négatif avec le singe, douteux avec les lapins.

8^o 10 février. — BROUARDEL, FORESTIER et LEVADITI : inoculation de *centres nerveux* à un *Cynocéphale* et deux lapins : résultat négatif.

9^o 10 février. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de *centres nerveux* (cas Ho...) à un *Macacus cynomolgus* et à deux lapins : résultat positif (virus fixe, passages en série) avec les lapins, négatif avec le singe.

10^o 11 février. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de sang citraté (péritoine) à un *Macacus cynomolgus* et à quatre cobayes : résultat négatif.

11^o 14 février. — NETTER et LEVADITI : inoculation de *centres nerveux* dans le cerveau de deux cobayes : résultat négatif.

12^o 23 février. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de *centres nerveux* (cas Ga...) (1) à un *Macacus sinicus* et à deux lapins : résultat négatif.

13^o 23 février. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de filtrat (bougie Chamberland, n° 4) d'émulsion de muqueuse nasale (cas précédent) à un *Cynocéphale* : résultat négatif.

14^o 6 mars. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de sang humain citraté (cas Gio...) à deux cobayes : résultat négatif.

15^o 16 mars. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de *centres nerveux* (cas Caz..., enc. choréique) à deux lapins : résultat positif, virus atténué.

16^o 11 juin. — LEVADITI et HARVIER : inoculation de *centres nerveux* (cas Ler...) encéphalite myoclonique) à deux lapins : résultat négatif.

(1) Virus frais.

En résumé, nous avons pratiqué *trente inoculations* par voie intracérébrale et intrapéritonéale, à 19 lapins, 13 singes catarrhiniens inférieurs (*Macacus cynomolgus*, *Cynocephalus hamadriasis*, *Macacus sinicus*, *S. Callitriches*) et 8 cobayes. Le matériel employé a été : 10 fois *les centres nerveux* (noyaux centraux, protubérance et bulbe), 3 fois *le sang*, 2 fois *le liquide céphalo-rachidien*, 1 fois *la salive* et 1 fois *la muqueuse nasale*, ces deux dernières après filtration préalable. Or, de ces nombreuses tentatives de transmission expérimentale de l'encéphalite, *deux seulement ont abouti à des résultats positifs (virus fixe, à virulence très marquée et virus atténue)* et *un troisième à un résultat douteux*. Toutes les autres sont restées sans effet, les animaux inoculés ayant, pour la plupart, survécu ou ayant succombé à la suite d'une méningite microbienne par infection secondaire.

Il en résulte que *le germe de l'encéphalite léthargique de l'épidémie parisienne de 1919-1920 est difficilement transmissible au singe et au lapin, lorsqu'il est puisé directement chez l'homme. Les centres nerveux seuls se sont montrés virulents*. Il nous a été, en effet, impossible de conférer la maladie avec le sang, le liquide céphalo-rachidien, la salive, et, contrairement aux auteurs américains,¹ avec le filtrat de muqueuse nasale.

II. — Histologie pathologique de l'encéphalite humaine. Provenance de nos virus.

Les cas que nous avons soumis à une étude histologique aussi complète que possible et au contrôle expérimental sont au nombre de quatre. Les voici en détail :

OBSERVATION I (J..., Ernestine) [1]. Encéphalite léthargique.

J..., vingt-six ans, entre à l'hôpital Beaujon le 20 décembre 1919. Le début de son affection remonte à la fin de novembre 1919 et semble avoir été marqué par un léger *rhume*. Depuis quinze jours, elle se sent fatiguée; elle a de la fièvre tous les soirs, mais cependant elle a pu continuer son travail. Le 15 décembre, elle est prise brusquement, dans l'après-midi, d'une céphalée violente, suivie de nausées, puis de vomissements. Elle se couche. Le même

(1) HARVIER et LEVADITI. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 6 février 1920.

soir, elle essaie de se lever, mais à nouveau elle est prise de vomissements.

EXAMEN 21 décembre. — La malade est couchée dans le décubitus dorsal, les paupières fermées, somnolente. Elle peut ouvrir les yeux, dès qu'on l'interroge : ses paupières se soulèvent alors lentement et incomplètement. Les pupilles sont égales, de dimensions normales, non déformées et réagissent parfaitement à la lumière. Par contre, le réflexe à l'accommodation est lent et paresseux. Il n'y a pas de déviation des axes oculaires. Les mouvements de latéralité des globes oculaires sont conservés. On note, toutefois, quelques secousses nystagmiques lentes dans le regard externe.

La somnolence, le ptosis double, avec nystagmus, tels sont donc les symptômes qui attirent l'attention immédiatement.

Le facies est normalement coloré; il n'y a ni paralysie faciale, ni paralysie des lèvres ou de la langue, ni troubles de la déglutition.

Il n'existe aucun trouble moteur, ni paralysie, ni contracture, au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Tous les réflexes tendineux sont conservés. Les réflexes cutanés sont normaux. Le réflexe plantaire se fait en flexion; il n'y a pas de réflexe de défense.

La sensibilité paraît normale; elle est d'ailleurs difficile à chercher en raison de l'état de somnolence de la malade.

On ne constate ni tremblement des membres, ni asynergie, mais :

- 1^o Une légère trémulation des lèvres;
- 2^o De légers mouvements choréiques du pouce et de l'index des deux mains ;

- 3^o Une catatonie des membres supérieurs;
- 4^o Des mouvements d'automatisme des membres supérieurs. Après avoir recherché l'état de la tonicité musculaire par des mouvements passifs d'extension et de flexion de l'avant-bras sur le bras, on constate que la malade exécute spontanément ces mêmes mouvements trois ou quatre fois de suite avec une amplitude progressivement décroissante. Ces mouvements d'automatisme n'existent pas aux membres inférieurs.

Les symptômes méningés font défaut: il n'y a ni raideur de la nuque, ni signe de Kernig, ni réflexe de Brudzinski ou de Guillain; pas d'hyperesthésie musculaire, pas de rétraction du ventre. Toutefois, la raie vaso-motrice est très marquée et persistante.

Le pouls est à 120, régulier, bien frappé, sans intermittences, non dissocié. Température : 39°2. La tension artérielle est 15-9 au Pachon. La respiration est à 18 par minute, régulière.

Troubles psychiques. — La malade peut soutenir un interrogatoire assez précis, mais elle répond d'une façon lente et un peu monotone; elle renseigne exactement sur son nom, son âge, sa profession, son habitation. Elle peut préciser le début de sa maladie et se plaint encore d'une céphalée

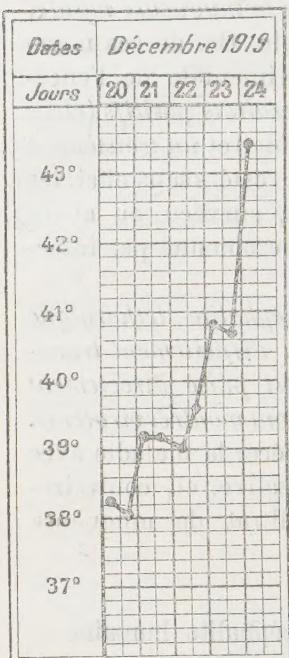


FIGURE 1.

frontale et occipitale. On ne constate ni désorientation ni amnésie, mais seulement une fatigue cérébrale rapide : après quelques minutes d'interrogatoire, la malade bredouille quelques paroles incompréhensibles, puis retombe dans son sommeil.

EXAMEN DES DIFFÉRENTS ORGANES. — L'examen des différents viscères est négatif ; la langue est humide, légèrement blanchâtre ; les vomissements ne se sont pas reproduits.

Aucun symptôme pulmonaire, ni cardiaque.

Foie et rate de volume normal. Pas d'adénopathies.

Urinæ rares : 500 grammes par vingt-quatre heures, rouges, boueuses, riches en urates, ne contenant ni albumine, ni sucre.

EXAMENS DE LABORATOIRE. — *Hémoculture* : négative.

Ponction lombaire : liquide clair, légèrement hypertendu, albumine normale. Réduction de la liqueur de Fehling.

Examen cytopathique : 2 à 3 lymphocytes par champ d'immersion au 1/12.

22 décembre. Température, 39°. [Pouls, 120. R., 20. Mêmes symptômes objectifs, sans aucune modification. Les signes oculaires n'ont pas varié. Il existe aujourd'hui une *légère parésie de la convergence*. Le nystagmus persiste. La nuit a été calme, sans cris, sans cauchemars, sans délire. Tension artérielle, 14-8. Etat narcoleptique permanent.

Urinæ, 1.500 grammes.

Examen du sang : Globules rouges, 3.420.000; globules blancs, 20.800.

Formule leucocytaire : Polynucléaires, 59; mononucléaires moyens, 21; grands mononucléaires, 4. Lymphocytes, 4.

23 décembre. Température, 40°8. [Pouls, très rapide, à 144, mais régulier. Respiration, 28 par minute, régulière. Tension artérielle, 13-8.

La somnolence est de plus en plus accusée, la malade répond à peine et par monosyllabes.

Ptosis bilatéral. *Inégalité pupillaire légère* D > G. Les pupilles réagissent à la lumière plus faiblement. La convergence est impossible. Les mouvements de la face s'exécutent correctement, sans asymétrie. La langue est sèche. Mêmes troubles moteurs, catatoniques et choréïques du membre supérieur. Urinæ, 500 grammes, même aspect, sans albumine.

Dans la journée, la malade a été couverte de sueurs abondantes, surtout à la face. Constipation depuis l'entrée.

Incontinence des urines pour la première fois.

24 décembre. Renseignements fournis par la surveillante : La malade a vomit à 3 heures du matin ; à 7 heures le facies était pâle autour du nez et des lèvres, et contrastait avec une cyanose très marquée des extrémités. Température, 43°5. Mort à 8 heures du matin, sans convulsions, au neuvième jour de la maladie.

AUTOPSIÉ. — Le 23 décembre, à 9 heures du matin.

Aucune lésion viscérale appréciable ; pas de tuberculose ; poumons et cœur normaux. Le foie présente les caractères du foie infectieux : taches blanchâtres sur les deux lobes et petites ecchymoses sous-capsulaires au niveau du lobe gauche ; consistance normale ; coloration un peu jaunâtre à la coupe. La rate, les reins, les surrénales, tout le tractus digestif ont un aspect absolument normal.

Cerveau. On note une congestion très marquée des circonvolutions cérébrales des faces externes des deux hémisphères et un fin piqueté ecchymotique au niveau des noyaux centraux, des pédoncules et de la protubérance. Le bulbe, le cervelet et la moelle sont d'aspect normal.

ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE DES CENTRES NERVEUX (v. planche XVIII, fig. 1 et 2). — Notre examen a porté sur tout l'ensemble du système nerveux : écorce cérébrale, noyaux cérébraux, pédoncules, protubérance, bulbe et moelle.

Ecorce cérébrale. La pie-mère renferme de vastes lacs hémorragiques, surtout au niveau des septa. Les vaisseaux, extrêmement dilatés, contiennent une masse considérable de globules rouges, en même temps qu'une grande quantité de pigment d'origine hématique, soit libre, soit inclus dans les cellules endothéliales vasculaires, les leucocytes polynucléaires neutrophiles et les éléments macrophagiques qui parsèment les foyers hémorragiques. On ne constate nulle part dans les méninges les manchons périvasculaires dont nous parlerons plus loin.

La substance grise des circonvolutions cérébrales montre également des vaisseaux, surtout des veines, fortement dilatés. Cependant, en aucun endroit, ces vaisseaux ne présentent de signes d'irritation. Nous avons décelé, dans l'espace périvasculaire d'un certain nombre de capillaires, des *amas de petits corpuscules assez réguliers, d'un diamètre de 4 à 5 μ , constitués par une masse de chromatine centrale et un corps plasmatique coloré en bleu verdâtre par le polychrome de Unna*. La signification de ces corpuscules reste obscure.

Les cellules nerveuses de l'écorce ne sont pas altérées.

Noyaux centraux. Au niveau du noyau lenticulaire et de la couche optique, les altérations sont plus caractéristiques, sans toutefois égaler en intensité celles que nous avons constatées dans l'isthme de l'encéphale. Des manchons périvasculaires entourent la plupart des vaisseaux sectionnés, qui sont fortement dilatés. Ça et là, on constate des hémorragies dans la gaine périvasculaire ou en pleine substance grise.

Isthme de l'encéphale. Les lésions sont au maximum au niveau des pédoncules cérébraux, de la protubérance et de la partie supérieure du bulbe. Elles sont localisées principalement dans la substance grise qui forme le plancher du 4^e ventricule, sans manquer totalement ailleurs. Ces altérations sont de deux ordres : d'une part, des *manchons périvasculaires*, d'autre part, des *foyers d'infiltration* plus ou moins diffus, localisés

dans la substance grise et parfois entre les faisceaux de la substance blanche.

Les manchons périvasculaires sont constitués presque exclusivement par des éléments mononucléaires (contrairement à ce qu'on observe dans la poliomyélite où il existe de nombreux leucocytes polynucléaires neutrophiles). Ces mononucléaires sont des lymphocytes (en grande majorité), des plasmazellen, enfin de rares éléments macrophagiques à noyau clair et à protoplasma abondant. Nous avons constaté de plus, soit dans l'intérieur des vaisseaux, soit dans ces manchons périvasculaires, une grande accumulation de pigment d'origine hématoïde, libre ou inclus dans les cellules endothéliales et macrophagiques. Ça et là, nous avons noté la présence d'hémorragies non seulement dans les espaces périvasculaires, mais aussi en pleine substance grise.

Les foyers d'infiltration sont également constitués par des mononucléaires et ne paraissent avoir aucun rapport intime avec les cellules nerveuses. Nous n'avons pas observé, dans notre cas, de lésions de la névrogolie, ni les cellules étoilées à noyau hypertrophique décrites par Marinesco.

En ce qui concerne les cellules nerveuses, nous n'avons décelé, en aucun point, des altérations rappelant, même de loin, la neuronophagie si constante et si caractéristique de la poliomyélite. Ces cellules sont altérées incontestablement, moins dans les noyaux d'origine des nerfs moteurs qu'ailleurs, mais leur altération consiste simplement en des modifications de forme tant du protoplasma que du noyau et en une fonte de la substance tigroïde. Les cellules satellites sont, en certains endroits, nettement proliférées.

En résumé, les lésions nerveuses constatées dans notre cas correspondent, à peu de chose près, à celles décrites par P. Marie et Trétiakoff (1) et par Marinesco (2). Topographiquement, elles se placent entre la partie moyenne du bulbe et les noyaux qui entourent la capsule interne, avec un maximum d'intensité dans la partie supérieure du bulbe, la protubérance et les pédoncules cérébraux. La corticalité ainsi que la moelle

(1) P. MARIE et TRÉTIAKOFF. *Soc. méd. des Hôp.*, Paris, 24 mai 1918, p. 475.

(2) MARINESCO. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, Paris, 5 novembre 1918, p. 411.

paraissent intactes. Les méninges ne présentent aucune lésion inflammatoire, mais seulement des hémorragies.

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — Des fragments de substance grise, intéressant tout le mésencéphale, ont été triturés et émulsionnés dans l'eau salée. L'émulsion a été conservée deux jours à la glacière, puis inoculée à la dose de 0 c.c. 2 dans le cerveau de deux lapins. Un de ces animaux est mort quarante-huit heures après l'inoculation, après avoir présenté des lésions de méningite aiguë, sans lésions d'encéphalite, ni manchons périvasculaires. Le second lapin n'a présenté aucun trouble.

D'autres fragments ont été conservés dans la glycérine pure pendant quatorze jours, à la glacière, en attendant d'avoir un singe à notre disposition. Le 8 janvier, une émulsion de ces fragments dans l'eau salée a été inoculée à la dose de 0 c.c. 25 dans le cerveau du *Mac. cynomolgus* n° 1. En dehors d'une légère élévation de température de 1° à 2°, six jours après l'inoculation intracérébrale, l'animal n'a présenté aucun trouble, en particulier aucun symptôme nerveux.

Ces expériences montrent qu'il nous a été impossible, dans ce cas, de transmettre l'encéphalite léthargique au lapin et au singe catarrhinien inférieur. Le lapin mort à la suite de l'inoculation intracérébrale a succombé incontestablement à une méningite infectieuse n'ayant aucun rapport avec l'encéphalite.

OBSERVATION II (G..., Victor) [1] Encéphalite myoclonique.

G..., quarante-quatre ans, entre à l'hôpital Laennec le 31 janvier 1920. Son affection a débuté brusquement le 4 janvier par des douleurs continues, très vives, au niveau des deux fesses et de la face postérieure des cuisses, au point qu'il ne pouvait ni marcher, ni s'asseoir, ni rester étendu dans la position horizontale. La seule attitude qu'il supportait sans souffrir était la situation demi-assise, avec inclinaison du corps sur le côté droit. Dès le lendemain, les douleurs irradiaient le long des deux membres inférieurs jusqu'au talon, d'abord du côté droit, puis du côté gauche.

Le malade a souffert ainsi pendant quatorze jours, sans présenter d'autres troubles. Il ne sait pas s'il a eu la fièvre.

EXAMEN. — 1^{er} février. Le malade est calme, répond bien aux questions et peut fournir la plupart des renseignements ci dessus mentionnés.

On est frappé immédiatement de ce fait qu'il présente plusieurs types de mouvements :

1^o Au niveau des membres inférieurs.

a) Des secousses myocloniques courtes et brusques, qui se passent dans les muscles postéro-internes des deux cuisses, pendant lesquelles le tendon du grand adducteur se dessine sous la peau, en même temps que s'ébauche un léger mouvement de flexion de l'articulation du genou. Ces secousses myocloniques sont très fréquentes mais irrégulières; par moments, elles surviennent toutes les quatre ou cinq secondes.

b) Des mouvements alternatifs d'abduction et d'adduction des pieds prédominants du côté droit, et assez lents.

2^o Au niveau de l'abdomen, on observe, synchrones avec la myoclonie des membres inférieurs ou alternant avec elle, des mouvements brusques du

(1) HARVIER et LEVADITI. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 5 mars 1920.

diaphragme et des muscles de la paroi abdominale, qui sont de deux ordres : 1^o projection en avant de la région sus-ombilicale ; 2^o contraction de la paroi abdominale dans la région sous-ombilicale qui semble brusquement attirée en haut et en dehors. Ces mouvements de l'abdomen sont irréguliers, quelquefois, mais non toujours alternatifs. Ils sont plus fréquents que les secousses myocloniques des cuisses.

3^o *Au niveau des membres supérieurs.* Le malade présente de très légers mouvements choréiques des mains, très espacés ; de temps en temps il exécute un mouvement « d'émettement » (frottement du pouce contre l'index) analogue à celui des parkinsoniens.

4^o *Au niveau de la face.* Le malade présente du clignotement des paupières, particulièrement accusé lorsqu'on lui commande de fermer les yeux et des contractions des petits muscles du menton, de la lèvre supérieure et de l'aile du nez du côté gauche.

En dehors de ces mouvements, l'examen décèle les particularités suivantes :

Les membres inférieurs ont une tonicité musculaire normale ; les réflexes rotuliens et achilléens sont très affaiblis ; le réflexe crématérien est aboli ; les réflexes abdominaux sont difficiles à rechercher en raison des mouvements choréiques. Il n'y a pas de trouble apparent de la sensibilité, ni des sphincters. Le malade peut marcher, mais sa démarche est hésitante ; il perd l'équilibre en faisant demi-tour. Pas de signe de Romberg. Aucun trouble cérébelleux.

Il n'existe, d'autre part, aucun symptôme méningé, ni raideur de la nuque ni signe de Kernig. Mais, par contre, la raie vaso-motrice est particulièrement intense. Le pouls est régulier à 112, non dissocié. La température est de 38°. La respiration est irrégulière du fait même des mouvements diaphragmatiques.

On note encore une légère inégalité pupillaire (D. < G.). Les pupilles réagissent parfaitement à la lumière et à l'accommodation. Il existe une parésie du moteur oculaire externe des deux côtés : l'œil se porte difficilement en dehors ; par contre, la convergence est normale.

Nous avons dit que ce malade répondait correctement aux questions. *Il n'est pas somnolent.* Il présente cependant quelques troubles psychiques particuliers qui consistent en désorientation (il ne se rend pas compte qu'il est à l'hôpital) et en hallucinations visuelles (il croit reconnaître son fils couché dans un lit voisin).

L'examen de tous les autres organes est négatif ; la langue est légèrement saburrale mais humide ; il n'y a ni vomissements ni constipation ; aucun signe pulmonaire ni cardiaque ; la tension artérielle est de 13-9 au Pachon ; l'examen des urines ne décèle ni sucre, ni albumine.

2 février. — On observe, au niveau des différentes parties du corps, les mêmes mouvements que la veille. Les secousses myocloniques des membres inférieurs sont aussi marquées. On remarque aussi qu'il est possible de provoquer ces secousses, du côté gauche, par une excitation déterminée avec le marteau sur un point quelconque du membre inférieur du même côté ; par contre, ce phénomène n'existe pas du côté droit.

On constate aujourd'hui, alors qu'ils faisaient défaut la veille, une ébauche de signe de Kernig et le réflexe contro-latéral de Brudzinski. (Il n'y a pas de raideur de la nuque, mais la raie vaso-motrice est toujours très intense ; les régions percutées avec le marteau deviennent le siège de taches rouges persistantes. La température est à 38°5 ; le pouls à 112, régulier.)

Une ponction lombaire ramène un liquide clair coulant sous tension, dont l'examen donne les renseignements suivants : liquide non fibrineux, sans culot de centrifugation appréciable, contenant 0,53 d'albumine (au tube de Sicard), 30 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte et, à l'examen cytologique, une réaction lymphocytaire exclusive.

La réaction de Wassermann, pratiquée sur le sang et sur le liquide céphalo-rachidien, est négative.

3 février. — La nuit précédente a été calme. Examiné à 9 heures du matin, le malade a pu répondre. A 10 heures, il est dans le coma presque complet. On constate alors une cyanose légère de la face, avec révulsion des globes oculaires en haut et en dehors, du mâchonnement des lèvres ; la langue est sèche ; les secousses des muscles de la cuisse et de l'abdomen et les petits mouvements choréiques des membres supérieurs persistent ; la température est à 39°, le pouls à 132, petit, mais sans irrégularités. La raideur de la nuque et le signe de Kernig sont aujourd'hui très appréciables.

4 février. — Coma complet ; température 40°5, pouls très rapide et *inégal* ; aspect classique du coma méningé ; les mouvements choréiques et myocloniques subsistent, moins fréquents cependant, mais aussi nets que les jours précédents. Mort le 4 dans l'après-midi.

Autopsie le 6 février. — L'autopsie des centres nerveux (encéphale et moelle) ne révèle aucune lésion macroscopique appréciable, [en dehors d'une légère congestion de la pie-mère sur la convexité. On constate aucun épaississement méningé, aucune trainée purulente, aucune trace de granulation tuberculeuse, tant au niveau de la base qu'au niveau de la scissure de Sylvius.

Le poumon gauche présente des traces de symphyse pleurale ancienne sur le lobe inférieur, et le poumon droit, des signes de splénisation de la base, avec aspect marbré du parenchyme ; il n'y a pas de noyau bronchopneumonique : le poumon surnage à l'épreuve de l'eau et la pression en fait sourdre une petite quantité de sérosité anguineuse. Pas de tuberculose ganglionnaire.

Le cœur, le foie, la rate, les reins et les capsules surrenales ne présentent aucune lésion macroscopique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES CENTRES NERVEUX (v. pl. XVIII, fig. 3 à 9, 11 à 13). — Il n'existe aucune lésion appréciable des méninges, de l'écorce cérébrale et du cervelet. Sur toute l'étendue de l'axe cérébro-spinal, depuis les noyaux gris centraux jusqu'à la moelle, on trouve disséminées des altérations analogues à celles que nous avons décrites à propos de notre premier cas d'encéphalite léthargique : c'est-à-dire des *manchons périvasculaires* et des *foyers d'infiltration* plus ou moins intenses, uniquement constitués par des mononucléaires.

1^o *Au niveau des noyaux gris centraux*, on ne constate guère que de petits foyers discrets d'infiltration.

2^o *Au niveau du pédoncule* les lésions sont très accentuées,

particulièrement dans le *locus niger*. Elles consistent en altérations périvasculaires (afflux de lymphocytes, de plasmazellen et de gros macrophages), en une infiltration diffuse par des plasmazellen et en une destruction neuronophagique des cellules nerveuses pigmentées (v. pl. XVIII, fig. 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12 et 13).

On peut suivre, sur les coupes, toutes les étapes du processus neuronophagique, et la présence du pigment dans le protoplasma de la cellule nerveuse permet de saisir les différentes phases de cette destruction phagocytaire du neurone. Des éléments mononucléés, pour la plupart des plasmazellen, compriment le protoplasma de la cellule nerveuse, étranglent le corps cellulaire, puis pénètrent à l'intérieur même du neurone. A ce moment, les granulations chromatophiles disparaissent au voisinage immédiat des phagocytes et une auréole claire se dessine autour du mononucléaire envahissant. A une phase plus avancée, la cellule nerveuse est réduite à une masse homogène, colorée en rouge vif par l'éosine — orange — bleu polychrome. Cette masse est entourée par de nombreux éléments mononucléaires (plasmazellen ou cellules satellites) qui apparaissent *remplis du pigment ayant appartenu au neurone phagocyté*. Enfin, en d'autres points, tout vestige de cellule nerveuse a disparu et on ne trouve plus que du pigment libre ou inclus dans les nombreux mononucléaires qui infiltrent le tissu interstitiel. On peut constater encore l'existence de véritables nids cellulaires, qui marquent l'emplacement d'une cellule nerveuse à une phase avancée de neuronophagie. Toutefois, contrairement à ceux de la poliomylérite, ces nids sont exclusivement constitués par des mononucléaires. Enfin on observe encore de véritables *pseudo-cellules géantes*, formées par une cellule nerveuse ratatinée contenant du pigment, et entourée de plusieurs mononucléaires tassés les uns contre les autres; le contact entre leur protoplasma et celui du neurone est si intime, qu'on a l'impression d'une véritable continuité entre ces éléments différents.

Notons que nous n'avons constaté ces différentes lésions de neuronophagie qu'au niveau du *locus niger* et qu'elles faisaient complètement défaut dans les autres portions de l'axe cérébro-spinal que nous avons examinées.

3^o *Au niveau de la protubérance et du bulbe*, on retrouve des vaisseaux dilatés, entourés de manchons très apparents de mononucléaires, en particulier au niveau des olives et dans la région avoisinant le 4^e ventricule, et quelques petits foyers d'infiltration de la substance grise, sans lésions cellulaires, ni neuronophagie. Ces lésions sont plus intenses dans la protubérance que dans le bulbe.

4^o *Au niveau de la moelle*, on remarque des *dilatations vasculaires* avec *petites suffusions sanguines*, surtout dans la substance grise. Certains vaisseaux de la substance blanche (au niveau des cordons postérieurs) et de la substance grise (cornes antérieures et surtout postérieures) sont entourés de manchons de mononucléaires, moins importants cependant que ceux observés dans l'isthme de l'encéphale. Là et là, disséminés dans la moelle à différents niveaux, on trouve, en pleine substance grise, de petits foyers d'infiltration mononucléaire. Les cellules nerveuses sont intactes et toute figure de neuronophagie fait défaut.

5^o *Au niveau des ganglions rachidiens*, il n'existe aucune lésion cellulaire, ni vasculaire.

Dans cette observation d'encéphalite myoclonique, nous avons retrouvé des altérations identiques à celles de l'encéphalite léthargique, précédemment décrites : lésions périvasculaires, foyers plus ou moins diffus d'infiltration constitués par des mononucléaires, intégrité des cellules nerveuses. Mais, en outre, nous avons constaté des lésions de neuronophagie, exclusivement localisées dans le *locus niger*, lésions qui faisaient défaut dans notre cas d'encéphalite léthargique. Ces lésions de neuronophagie sont donc, lorsqu'elles existent, beaucoup plus discrètes dans l'encéphalite que dans la poliomyélite. Les éléments destructeurs du neurone sont des mononucléaires dans l'encéphalite et des polynucléaires dans la poliomyélite. Ainsi se précise encore la différenciation histologique entre les deux maladies.

Enfin la diffusion en hauteur des lésions inflammatoires provoquées par le virus de l'encéphalite paraît fournir la preuve anatomique des formes cliniques multiples de la maladie, qui tendent à être individualisées de jour en jour. L'existence d'*altérations médullaires*, en particulier, permet d'interpréter la forme myoclonique de l'encéphalite épidémique.

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — Une émulsion de substance nerveuse (noyaux centraux, protubérance et bulbe) a été inoculée par voie cérébrale et péritonéale à un *Macacus cynomolgus* et dans le cerveau de deux lapins. Furent injectés, en même temps, trois rats dans le péritoine et quatre souris sous la peau. Le singe est mort quarante-cinq jours après, ayant présenté des troubles intestinaux, sans signe d'encéphalite. Un des lapins a présenté de la raideur de la nuque et des tremblements généralisés dès le deuxième jour. Il est mort le onzième jour; des passages, faits sur deux autres lapins, sont restés négatifs. Le second lapin est mort de méningite infectieuse. Tous les autres animaux sont restés indemnes. En somme : *résultat douteux*.

OBSERVATION III (en collaboration avec MM. *Brouardel* et *Forestier*) [1].

Encéphalite myoclonique, forme atypique.

X..., cinquante ans, entre à l'hôpital Necker, le 21 janvier 1920. La malade se plaignait depuis quelques jours, de violentes douleurs à l'abdomen et au thorax. Avant tout autre signe, en la découvrant, on était frappé par les secousses musculaires, violentes, brusques et répétées qui agitaient les muscles de l'abdomen et le diaphragme; à intervalles irréguliers, les muscles latéraux de l'abdomen, surtout du côté droit, se contractaient brusquement, comme mus par la décharge d'un courant électrique, entraînant une dépression de la paroi, un déplissement de l'ombilic, et un brusque retrait des côtes; tout cela sans hoquet. Ces secousses, que des douleurs violentes et continues en ceinture avaient précédées de deux jours, étaient encore douloureuses, incessantes, persistant même pendant le sommeil.

Les symptômes nerveux se limitaient à ces seuls phénomènes; les autres organes ne présentaient aucun trouble appréciable. La température oscillait entre 37° et 38°; dans les urines on décelait une petite quantité d'albumine.

L'état de la malade s'est rapidement modifié; les douleurs ont disparu, les secousses myocloniques ont perdu en intensité ce qu'elles gagnaient en extension; des groupes musculaires des quatre membres ont été atteints; la face a été respectée.

En même temps s'installait du délire onirique et confusionnel alternant avec de l'abattement, et bientôt la malade présentait de la torpeur. Fait intéressant à noter : le cœur a présenté des extrasystoles de plus en plus nombreuses, comme s'il participait aux troubles de la contractilité des autres muscles, et la tension artérielle s'est abaissée. La malade est morte vers le vingt-cinquième jour de sa maladie, après deux jours de coma, sans que sa température, sauf pendant un jour, ait atteint 39°.

Les examens de laboratoire nous ont apporté peu de renseignements. Le liquide céphalo-rachidien, prélevé à deux reprises, était clair, très peu riche en lymphocytes, et présentait une hyperalbuminose légère (0 gr. 30 par litre). Son inoculation au lapin a été négative.

La réaction de Wassermann du sang et du liquide céphalo-rachidien a été négative; l'albumine urinaire n'a pas dépassé 0 gr. 50; mais le taux de l'urée sanguine, qui était de 0,92 par litre vers le quinzième jour de la

(1) BROUARDEL, LEVADITI et FORESTIER. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 5 mai 1920.

maladie, s'est élevé à près de 2 grammes trois jours avant la mort. L'oligurie seule en était la cause, car la concentration urinaire de l'urée atteignait 36 grammes par litre.

A l'autopsie, à part quelques adhérences pleurales et un peu de congestion hépatique, nous n'avons trouvé aucune lésion viscérale appréciable; le cerveau et la moelle étaient d'apparence normale, l'étude histologique a été plus fructueuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — A défaut des autres segments de la moelle qui n'ont pas été examinés, nous avons pu étudier les lésions de la partie supérieure de la moelle allongée. Nous avons constaté une intégrité absolue des cornes antérieures; les cellules pyramidales avaient leur aspect normal; en aucun endroit, on ne voyait de figures de neurophagie. Les cornes postérieures seules étaient altérées, et d'ailleurs d'une façon peu marquée. Les altérations consistaient en petites hémorragies et surtout en formations de manchons périvasculaires, constitués par des éléments mononucléaires, lymphocytes, plasmazellen, groupés sur deux ou trois rangées.

Dans le bulbe, au niveau des olives, les lésions étaient excessivement peu marquées et localisées au voisinage immédiat du 4^e ventricule. Elles consistaient, comme dans la moelle, en hémorragies et en tout petits manchons périvasculaires entourant certains vaisseaux.

Dans la protubérance, des vaisseaux étaient dilatés, les espaces périvasculaires élargis, œdémateux; mais on ne constatait nulle part les manchons périvasculaires si nettement caractéristiques de l'encéphalite léthargique typique. Absence de lésions dans les noyaux centraux, à part une certaine dilatation vasculaire et quelques petites hémorragies.

Intégrité du cerveau et du cervelet.

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — Une émulsion de substance nerveuse a été injectée, le 10 février, à un *Cynocephalus hamadrias* (cerveau et péritoine) et à deux lapins (cerveau). Les trois animaux ont survécu, sans avoir présenté des troubles apparents. *Résultat négatif.*

En résumé, il s'agit d'un cas qui, cliniquement, se rapproche de ceux décrits par MM. Sicard et Kudelski sous le nom d'encéphalite aiguë myoclonique, et qui paraissent rentrer dans le cadre de la chorée électrique de Dubini.

Si la coexistence de ces cas avec une épidémie d'encéphalite léthargique semble déjà un argument en faveur de l'identité de ces deux maladies par ailleurs si différentes, l'examen histologique rapporté ici en fournit un autre de grande valeur.

La présence de lésions caractéristiques, quoique peu accentuées, nous autorise à considérer ce cas comme une encéphalite léthargique *absolument atypique*, en ce sens que les symptômes d'origine mésocéphalique et les lésions intenses, localisées habituellement dans cette région, faisaient défaut.

* * *

Le rapprochement s'impose, au point de vue *épidémiologique*, entre l'encéphalite léthargique et la poliomyélite. Comme cette dernière, l'encéphalite est contagieuse et épidémique, et cependant nous n'avons, jusqu'ici, que de rares documents (Netter) sur la façon dont se propage cette nouvelle maladie. Nous sommes enclins d'admettre que, chez l'homme, l'encéphalite est, en réalité, une infection généralisée, due à un virus dont la localisation sur le système nerveux central n'est pas forcément obligatoire. Nous croyons qu'il y a lieu d'envisager l'existence de formes de transition entre les cas où le système nerveux central n'est pas touché et ceux où les manifestations pédonculaires sont intenses. L'observation précédente est un exemple de ces types morbides où les phénomènes infectieux et septicémiques l'emportent sur les troubles nerveux. Ceci n'est pas sans offrir des analogies avec ce qui se passe dans la poliomyélite, où les enquêtes épidémiologiques montrent que, dans certaines familles, apparaissent, à côté de formes typiques de paralysie infantile, une méningite sans atteinte des centres nerveux, ou une simple poussée fébrile avec ou sans troubles gastro-intestinaux (*cas abortifs* de Wickman). Dans l'encéphalite léthargique, comme dans la maladie de Heine-Medin, *ce sont, très probablement, ces formes abortives, pseudo-grippales, plus ou moins septicémiques (et aussi les sujets bien portants, porteurs de germes) qui assurent la diffusion de la maladie.*

OBSERVATION IV (*Hof..., Louise*). Encéphalite léthargique (1).

Mme Hoff... (*Louise*), quarante-cinq ans, est amenée à l'hôpital Beaujon dans la soirée du 3 février 1920. D'après les renseignements donnés par une de ses amies, le début de la maladie remonterait à quelques jours seulement : elle fut prise de syncope le 31 janvier pendant son travail. Reconduite à son domicile, elle ne reconnut ni sa maison, ni sa concierge. Il n'a pas été possible d'obtenir d'autres détails sur le passé de cette malade.

Elle présente, le 4 au matin, une *éruption d'herpès* dont les vésicules sont disséminées sur la région sus-orbitaire, l'aile du nez, la lèvre inférieure et le menton, exclusivement du côté droit de la face. La malade est *fébrile* ($38^{\circ}5\text{--}39^{\circ}$), légèrement *somnolente*, et de plus *aphasique* : elle répond aux questions par monosyllabes inintelligibles ; elle comprend et exécute les ordres simples : « *asseyez-vous* » « *donnez-moi la main* », mais elle ne peut tirer la langue. Il n'existe ni déviation des axes oculaires, ni ptosis. Les pupilles sont égales et réagissent à la lumière. Les mains présentent des *mouvements de carphologie incessants*, mais tant au niveau de la face que des membres, on n'observe aucun trouble moteur : ni secousses musculaires, ni mouvements choréiques, ni phénomènes parétiques. Les réflexes tendineux sont normaux, les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. Tout symptôme méningé, tel que raideur ou signe de Kernig, fait défaut. Le pouls est rapide, non dissocié. On note seulement une *raie vaso-motrice* très prononcée et une *rétenzione d'urine* nécessitant le sondage vésical : les urines ne renferment ni albumine, ni sucre. Il n'existe aucune lésion cardiaque, ni pulmonaire. Une ponction lombaire, pratiquée le 6, ramène un liquide clair, renfermant 0 gr. 25 d'albumine, et une légère lymphocytose. Les cultures sur gélose ascite du liquide céphalo-rachidien sont restées stériles.

L'état de la malade n'a subi les jours suivants aucune modification. La température s'est maintenue entre 39° et 40° jusqu'à la mort, qui survint dans la nuit, du 8 au 9 février, précédée d'une période de coma avec incontinence des sphincters, ayant duré vingt-quatre heures.

Autopsie. — Faite trente-six heures après la mort, le 10 février 1920. L'encéphale est *fortement congestionné* et présente une consistance remarquablement molle, sur toute son étendue. Il n'y a ni ramollissement, ni foyer hémorragique, ni méninge appréciables à l'œil nu. L'examen de la moelle n'a pas été pratiqué. Tous les viscères sont normaux. On note seulement une congestion des deux bases pulmonaires et quelques taches blanches dégénératives au niveau du foie.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES CENTRES NERVEUX (pl. XVIII, fig. 10).
— On constate : *au niveau du bulbe*, des dilatations vasculaires avec petites hémorragies de la substance blanche et des manchons périvasculaires à mononucléaires assez discrets dans le plancher du 4^e ventricule. Des lésions analogues existent *au niveau de la protubérance* ; on note, de plus, à l'intérieur de

(1) LEVADITI et HARVIER. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1920, **83**, séance du 20 mars p. 354.

certains vaisseaux, mêlés aux globules rouges, des leucocytes polynucléaires chargés de pigment sanguin. Dans les pédoncules cérébraux, les manchons périvasculaires sont peu accusés : le *locus niger* ne présente aucune lésion appréciable. Dans l'écorce cérébrale, il existe une légère accumulation de mononucléaires autour de certains vaisseaux de la pie-mère. Dans la circonvolution de Broca, les lésions sont très intenses : la substance grise corticale est déchiquetée, œdémateuse ; les vaisseaux sont entourés de manchons constitués par des plasmazellen et des lymphocytes ; il existe aussi des hémorragies périvasculaires. De plus, en certains points du cortex, on décèle des foyers d'encéphalite, caractérisés par un afflux de rares polynucléaires neutrophiles et de très nombreux mononucléaires à noyau clair, à protoplasma large, au voisinage immédiat ou à certaine distance des vaisseaux.

En résumé, cette observation est caractérisée :

1^o Cliniquement, par un état fébrile accompagné d'herpès, une somnolence avec aphacie, des mouvements carphologiques, et des symptômes méningés dissociés. L'évolution de la maladie semble avoir été particulièrement rapide, la mort étant survenue vers le neuvième jour.

2^o Anatomiquement, par des lésions discrètes d'encéphalite, localisées principalement dans le bulbe et par des altérations périvasculaires et inflammatoires de l'écorce cérébrale, en particulier au niveau de la circonvolution de Broca.

C'est d'ailleurs la première fois que nous observons de telles lésions corticales. Ce cas, rapproché de ceux que nous avons déjà étudiés histologiquement, montre que le processus anatomique de la maladie n'a pas toujours une localisation mésocéphalique, puisqu'il peut intéresser, à des degrés divers, non seulement la moelle, mais encore l'écorce cérébrale.

ETUDE EXPÉRIMENTALE. — Des fragments de substance grise, prélevés aseptiquement au niveau du bulbe, de la protubérance, des pédoncules cérébraux, des noyaux centraux et du cortex, sont triturés et dilués dans de l'eau salée isotonique. L'émulsion est injectée dans le cerveau d'un *Macacus cynomolgus* et de deux lapins nos 30-30 M et 32-32 M (10 février).

Macacus cynomolgus n° 1. Dose injectée : 0 c. c. 25. Survit sans aucun trouble apparent.

Lapin n° 30-30 M est mort le huitième jour. Autopsie : Congestion du cerveau, piqueté hémorragique du poumon. Cultures de sang du cœur et du cerveau (aérobies et anaérobies) restées stériles. Examen histologique des centres

nerveux. — Lésions typiques de l'écorce cérébrale et du mésocéphale, identiques à celles que l'on constate chez l'homme : méningite à mononucléaires (lymphocytes et plasmazellen), manchons périvasculaires, infiltration de la substance grise par des leucocytes polynucléaires. Absence de microbes.

Lapin n° 32-32 *M*, survit sans présenter des troubles. *Réinoculé* plus tard avec du virus de passage, ce lapin a contracté l'encéphalite.

Une émulsion préparée avec le cerveau du *lapin* n° 30-30 *M* a été injectée, à la dose de 0 c. c. 2, dans le cerveau de deux lapins.

Lapin n° 44-44 *M* est mort le *sixième jour*, présentant les mêmes lésions que le *lapin* n° 30-30 *M* (encéphalite et manchons périvasculaires).

Lapin n° 34-34 *M* est mort le *septième jour*, avec des altérations très marquées de méningo-encéphalite corticale.

Le cerveau du *lapin* n° 34-34 *M* nous a servi pour des passages ultérieurs. De lui dérive notre *virus fixe* actuel, lequel a servi à d'innombrables inoculations. Ces inoculations ont été faites, soit avec du cerveau frais, soit de temps en temps, avec du cerveau conservé dans de la glycérine pure, stérilisée (voir plus loin).

Ces premiers essais prouvent que *le virus de l'encéphalite épidémique est pathogène pour le lapin* (tout en ne l'étant pas, à l'origine, pour le singe), et qu'il se prête facilement à des passages réguliers, déterminant chez cette espèce animale des lésions analogues à celles observées chez l'homme.

III. — Animaux sensibles au virus.

Parmi les animaux dont nous avons essayé la sensibilité à l'égard du virus de l'encéphalite léthargique, seuls le *singe*, le *lapin* et le *cobaye* se sont montrés réceptifs; le *rat blanc* et la *souris* sont réfractaires.

LAPIN. — Si le *lapin* s'infecte rarement, lorsqu'on l'inocule avec des produits provenant directement de l'homme (10 p. 100 dans nos essais), par contre, il offre une réceptivité pour ainsi dire absolue à l'égard du virus de passage (*virus fixe*). En effet, nous avons vu que des deux animaux ayant reçu l'émulsion cérébrale du cas Hoff... (obs. IV), un seul fut atteint d'encéphalite; le second n'a présenté aucun trouble et pourtant il ne jouissait d'aucune immunité naturelle, puisque, réinjecté plus tard avec du virus de passage, il a contracté une maladie mortelle, tout comme un animal neuf. Par contre, les très nombreux lapins, inoculés ultérieurement avec ce virus, ont présenté une sensibilité absolue, sauf de rares exceptions,

qui s'expliquent d'ailleurs par des défauts de technique, car leur réinoculation a été toujours couronnée de succès.

SINGE. — Des nombreux singes catarrhiniens inférieurs, inoculés avec des produits prélevés chez l'homme, ou avec du virus fixe, un seul a contracté l'encéphalite.

EXPÉRIENCE I. — *Macacus cynomolgus*, n° 57. Inoculé par voie cérébrale (0 c. c. 4) avec du virus de passage (4^e pass.), le 8 mars. Rien de particulier jusqu'au 18 mars. A ce moment (*incubation : dix jours*), l'animal présente un léger nystagmus, se déplace difficilement, paraît manifestement malade. Un état de somnolence se déclare le lendemain et la mort survient le 20 mars. A la *nécropsie*, on constate une hyperémie et des hémorragies punctiformes de l'écorce cérébrale. La rate paraît hypertrophiée; le foie est couvert de taches jaunes; aucune lésion dans les autres organes.

L'examen *histologique* du cerveau montre des lésions typiques et très étendues d'encéphalite (V. planche XIX, fig. 2).

Une émulsion de ses centres nerveux est inoculée à deux lapins :

Lapin n° 24-24, meurt d'encéphalite le *quatrième jour* (*lésions typiques*).

Lapin n° 25-25, meurt d'encéphalite le *cinquième jour* (*lésions typiques*).

Cette expérience montre que *les singes inférieurs, insensibles au virus de l'encéphalite puisé directement chez l'homme, peuvent devenir réceptifs à l'égard du virus fixe de passage*.

COBAYES. — Même insensibilité vis-à-vis du germe pris directement chez l'homme; par contre, cette espèce animale contracte la maladie lorsqu'on inocule par voie cérébrale le virus de passage.

EXPÉRIENCE II. — *Cobaye n° 3*, inoculé dans le cerveau (0 c. c. 1) avec du virus fixe, le 13 mars. Meurt le *douzième jour*, avec des lésions typiques d'encéphalite.

Cobaye n° 4 inoculé de la même manière et au même moment que le précédent. Meurt le *neuvième jour*, lésions typiques.

Le cerveau de ce dernier animal sert à infecter *deux lapins n°s 30-30 et 31-100* et deux autres *cobayes n°s 28-28 et 29-29*. Les deux lapins succombent le *troisième jour*, avec des lésions manifestes d'encéphalite.

Cobaye n° 28-28, meurt le *septième jour*: altérations typiques et très accusées.

Cobaye, n° 29-29, meurt le *quinzième jour*. Mêmes altérations.

Il résulte de cette expérience que *le cobaye est sensible à l'inoculation intracérébrale du virus de passage*. Il contracte la maladie après une période d'incubation qui varie entre sept et quinze jours et montre des lésions histologiques du cerveau caractéristiques et très marquées. A remarquer que les deux

lapins, injectés avec le virus ayant déjà subi un passage sur le cobaye, sont morts le troisième jour, tandis que les deux cobayes, ayant reçu le même virus, ont succombé bien plus tard, le septième et le quinzième jour. A en juger d'après la durée de la période d'incubation, *le cobaye semble donc moins réceptif à l'égard du virus fixe que le lapin.*

IV. — Symptomatologie de l'encéphalite expérimentale.

Chez le lapin inoculé par voie intracérébrale avec du virus fixe, la maladie évolue comme suit :

Après une période d'incubation, pendant laquelle l'animal paraît tout à fait bien portant, les symptômes se déclarent et la mort survient rapidement.

L'incubation varie non seulement d'une expérience à l'autre, mais aussi d'un animal à l'autre, malgré des conditions expérimentales identiques. Toutefois ces variations oscillent dans des limites assez étroites. Avec notre virus fixe, la durée de la période d'incubation a été de deux à huit jours. Il est à noter que, lors de la première inoculation avec du virus humain, la maladie ne s'est déclarée, chez le lapin, qu'au bout de huit jours. Plus tard, au fur et à mesure des passages effectués sur cette espèce animale, l'incubation a diminué sensiblement. Elle n'excède pas, actuellement, *quatre, cinq et six jours.* Cependant, chez certains animaux, infectés non pas par la voie directe du cerveau, mais par celle de la *muqueuse nasale* (v. plus loin) ou de la *chambre antérieure de l'œil*, la durée de la période d'incubation peut dépasser celle que l'on constate habituellement. Nous venons de voir, en outre, que l'espèce animale influe également sur cette durée, puisque le cobaye ne succombe que huit et quinze jours après l'inoculation intracérébrale.

SYMPTÔMES. — Les symptômes présentés par les *lapins* infectés par la voie crânienne ne deviennent apparents que quelques heures avant la mort. On constate alors un état de torpeur, des tremblements, des secousses épileptiformes et myocloniques des membres, quelquefois du *nystagmus*. Puis l'animal se couche, entre dans un état de sommeil profond; il fait souvent

des mouvements alternants avec les pattes antérieures et postérieures. La mort s'ensuit rapidement.

Chez le singe (*incubation de dix jours*) nous avons observé des nystagmus, de la lenteur dans les mouvements et un état de somnolence précédant la mort. Absence de toute paralysie localisée.

Chez le cobaye aucun symptôme manifeste.

En résumé : *l'encéphalite se déclare, chez les animaux réceptifs, après une incubation qui varie suivant l'espèce animale, la porte d'entrée et l'activité du virus. La durée de cette incubation diminue, au fur et à mesure que le germe devient virulent par suite de passages successifs. Elle est de quatre à six jours avec le virus fixe dont nous nous servons actuellement. La symptomatologie de la maladie expérimentale est comparable à celle que l'on observe chez l'homme.*

Ajoutons qu'aucun des animaux ayant contracté l'encéphalite n'a guéri, contrairement à ce que nous avons constaté dans la poliomyélite, chez le singe (1), où il n'est pas rare que des animaux ayant présenté des paralysies localisées guérissent et deviennent réfractaires, tout en conservant des atrophies musculaires et des déformations des membres. Les lapins, au même titre que les cobayes ou le singe, succombent invariablement après inoculation du virus.

V. — Histologie pathologique des lésions chez les animaux réceptifs.

Les lésions constatées chez les animaux réceptifs, le singe, le lapin et le cobaye, sont, à peu de chose près, identiques à celles que l'on constate chez l'homme qui succombe à une atteinte d'encéphalite léthargique et myoclonique grave.

LAPIN. — Les altérations intéressent les méninges, l'écorce cérébrale et le mésocéphale (v. planche XIX, fig. 1, 4, 6).

Méninges : les méninges corticales et basales montrent une infiltration plus ou moins intense, suivant les cas, par des éléments mononucléaires, lymphocytes, gros macrophages et

(1) LANDSTEINER et LEVADITI, Etude expérimentale de la poliomyélite aiguë. Ces Annales, 1910, 24, p. 833.

plasmazellen. Les lymphocytes prédominent et leur disposition périvasculaire est des plus nettes. Ça et là on peut constater des hémorragies intra-pie-mériennes.

Ce qui est frappant, c'est l'absence presque totale de polynucléaires prenant part à cette méningite. Il s'agit, là, d'un caractère différentiel de premier ordre d'avec la *méningite infectieuse* que l'on provoque accidentellement, malgré les précautions prises au cours de l'opération. *Il suffit de constater sur les coupes une telle méningite à polynucléaires pour exclure le diagnostic d'encéphalite expérimentale*; d'ailleurs la présence de microbes dans ces coupes, et les cultures positives, obtenues en ensemencant l'écorce cérébrale sur les milieux habituels, confirment la nature infectieuse banale de la méningite à leucocytes pseudo-éosinophiles. Aussi avons-nous eu soin de vérifier l'origine encéphalitique de la maladie chez nos animaux, en soumettant chaque cas au contrôle histologique.

Des méninges le processus infectieux se propage à l'écorce cérébrale de deux manières :

1^o *Le long des vaisseaux* : On observe, autour des vaisseaux de l'écorce, les manchons périvasculaires si caractéristiques de l'encéphalite humaine. Ces vaisseaux, en particulier les artéries, sont entourés de gaines plus ou moins développées, constituées par des lymphocytes et des plasmazellen. A l'intérieur des canaux sanguins, on constate souvent de véritables thrombus constitués par des leucocytes polynucléaires. Il nous a été toutefois impossible de déceler dans la lumière vasculaire et au niveau des gaines l'accumulation de pigment constatée dans certains cas humains.

2^o *Par contiguïté* : Dans le cas où les altérations histologiques sont les plus marquées, à ces lésions méningées et vasculaires s'ajoute une encéphalite aiguë, inflammatoire, intéressant des zones plus ou moins étendues de l'écorce. On a l'impression que le processus se propage directement des méninges au parenchyme cérébral, tout en changeant d'aspect. En effet, tandis que les altérations méningées et périvasculaires sont constituées, presque exclusivement, par des éléments mononucléaires, l'encéphalite proprement dite est engendrée par des leucocytes polynucléaires. Ceux-ci, issus par voie diapédétique des vaisseaux les plus proches, s'infiltrent en pleine

substance grise cérébrale et subissent de bonne heure une désintégration aboutissant à un état de karyorhexis et de karyolyse plus ou moins marqué. Les cellules blanches deviennent vésiculaires, leurs noyaux picnotiques; les granulations se raréfient, tout en restant très apparents.

Nulle part nous n'avons observé de phénomènes de *neuro-nophagie*.

Ces altérations peuvent intéresser, dans certains cas, toute l'épaisseur du cerveau, de la zone méningée jusqu'au voisinage des ventricules.

En somme, il s'agit de lésions semblables à celles que l'on constate dans l'encéphalite humaine, sauf en ce qui concerne la constitution cellulaire de l'infiltration qui a pour siège le parenchyme cérébral lui-même : le virus engendre souvent, chez le lapin, une encéphalite à polynucléaires que l'on ne constate pas, en général, chez l'homme. *Le processus paraît donc évoluer chez le lapin d'une façon bien plus aiguë*, et le fait ne saurait surprendre puisque l'infection est provoquée, chez cette espèce animale, par un virus dont l'activité pathogène s'est notablement accrue à la suite de passages répétés.

Rappelons que si le mésocéphale offre des modifications méningées et parenchymateuses manifestes, quoique moins marquées que celles du cerveau, la moelle se montre totalement indemne.

L'intensité de ces lésions expérimentales varie sensiblement d'un cas à l'autre, sans que nous sachions trop pourquoi. L'examen de plus d'une centaine de coupes nous a montré que les modifications histologiques peuvent offrir toute la gamme entre la méningite la plus discrète à mononucléaires, seule altération appréciable, et l'encéphalite intense à manchons périvasculaires fort développés avec infiltration polynucléaire du cortex. Et cependant, aucune différence ne pouvait être relevée quant au mode d'inoculation, à la quantité ou la qualité du virus injecté aux animaux présentant des lésions nerveuses d'une intensité si inégale. Il y a lieu de penser que peut-être certains lapins, plus sensibles aux toxines élaborées par le germe de l'encéphalite, succombent avant que la pullulation marquée de ce germe ait provoqué un trop grand appel d'éléments migrateurs.

SINGE. — Les altérations chez le singe ressemblent en tous points à celles décrites chez le lapin (v. planche XIX, fig. 2), sauf qu'elles les dépassent en intensité. Les hémorragies méningées sont très apparentes.

COBAYE. — Chez les cobayes, on constate des lésions très marquées de méningite à mononucléaires, des manchons péri-vasculaires (v. planche XIX, fig. 5) et une encéphalite parenchymateuse aiguë, à leucocytes polynucléaires. Ces derniers sont en grande partie détruits et forment de petits abcès miliaires disposés fréquemment autour des vaisseaux.

Les *lésions des organes*, en dehors des centres nerveux, consistent en hyperémie, parfois en hémorragies des poumons et du foie. La rate et les autres viscères sont normaux.

V. — Le virus de l'encéphalite.

1^o FILTRABILITÉ.

EXPÉRIENCE I. — Le 10 mars 1920, on prépare une émulsion dans de l'eau salée du cerveau et du mésocéphale d'un lapin ayant reçu du virus de passage. Une partie de cette émulsion, *non filtrée*, sert à inoculer deux *lapins témoins* n°s 87 et 85, qui tous deux meurent le *cinquième jour* avec des lésions typiques d'encéphalite. Une autre partie est diluée dans l'eau salée physiologique, rapidement centrifugée, puis filtrée sur une *bougie Chamberland* n° 1. Le filtrat, dont la stérilité a été vérifiée, est injecté dans le cerveau (0 c. c. 2) et dans le péritoine (8 cent. cubes) de deux *lapins* n°s 86 et 84.

Lapin n° 84, meurt le *deuxième jour* avec des lésions hémorragiques ventriculaires, et présente déjà, à l'examen histologique, une irritation méningée à mono et à polynucléaires. Une émulsion préparée avec des fragments de son cerveau est inoculée à un autre *lapin* n° 95, qui meurt le *cinquième jour* et présente les lésions suivantes : méningite à mononucléaires, dilatations vasculaires, manchons périvasculaires, encéphalite corticale constituée par des polynucléaires en karyolyse et karyorhexis, et de rares mononucléaires.

Lapin n° 86, meurt le *sixième jour*; son cerveau est le siège de lésions très marquées d'encéphalite. Il sert à inoculer deux autres *lapins* n° 58 et 59 qui succombent tous deux d'encéphalite le *cinquième jour*.¶

EXPÉRIENCE II. — Le 9 mars, on dispose une expérience en suivant la même technique que précédemment. *Bougie Chamberland* n° 1, filtrat stérile. L'émulsion *non filtrée* sert à inoculer les *lapins témoins* : 84 et 85.

Lapin n° 84, meurt le *sixième jour* d'encéphalite; un passage, fait sur le *lapin* n° 9-9 M, fournit un résultat positif (mort le *quatrième jour*).

Lapin n° 85 succombe le *dixième jour*; passages positifs sur les *lapins* n°s 22-22 et 23-23.

L'émulsion filtrée est injectée à la dose de 0 c. c. 2 dans le cerveau et de 8 cent. cubes dans la cavité péritonéale des lapins suivants :

Lapin n° 76, meurt le onzième jour, avec des lésions typiques d'encéphalite.

Lapin n° 22-22, survit. Réinoculé le 12 avril (soit trente-quatre jours après) avec du virus fixe, il meurt d'encéphalite le septième jour.

Dans cette expérience, *un seul des deux lapins inoculés avec le filtrat a contracté l'encéphalite ; l'autre a survécu à l'inoculation, sans acquérir d'état réfractaire.*

EXPÉRIENCE III. — Le 8 mars, expérience analogue, en nous servant de virus de passage et d'une bougie Chamberland n° 3. L'émulsion non filtrée sert à inoculer deux lapins témoins n°s 77 et 71, ainsi qu'un *Macacus cynomolgus* : les lapins contractent l'encéphalite après une incubation de trois et cinq jours, le singe *dix jours* après l'opération.

Le filtrat est injecté à la dose de 0 c. c. 2 dans le cerveau et de 4 cent. cubes dans la cavité péritonéale de deux lapins :

Lapin n° 80 M, meurt le dixième jour, avec des lésions méningées légères, dilatation vasculaire et accumulation de mononucléaires dans la pie-mère. Un passage, fait sur le lapin 19-19, donne un résultat positif après une incubation de huit jours.

Lapin n° 81 M, survit. Réinoculé avec du virus de passage, le 12 avril, il succombe d'encéphalite le quatrième jour.

Dans cette expérience comme dans la précédente, *un seul des deux animaux inoculés avec le filtrat a contracté l'encéphalite*; les lésions qu'il a présentées étaient d'ailleurs légères et l'incubation fut plus longue que d'habitude.

Conclusions. — Ces expériences prouvent que *l'agent de l'épidémie d'encéphalite parisienne de 1919-1920 est un virus filtrant*. Il traverse, en effet, les bougies Chamberland n°s 1 et 3. Toutefois, par suite de ses dimensions, ou de son adhérisivité, il est retenu, du moins en partie, par ces bougies, ainsi que semble l'indiquer le sort des animaux inoculés avec le filtrat. Dans les deux dernières expériences, résumées ci-dessus, *un seul sur les deux lapins inoculés a contracté la maladie*, ce qui démontre l'appauvrissement de l'émulsion en germes, après filtration.

2^e CONSERVATION DANS LA GLYCÉRINE. — A plusieurs reprises, des fragments de cerveau (virus de passage) ont été mis soit dans la glycérine pure, soit dans la glycérine diluée au tiers avec de l'eau salée. Ces fragments ont été dans la suite lavés

à l'eau physiologique, émulsionnés, puis injectés à des lapins par voie cérébrale.

EXPÉRIENCE I. — *Lapin n° 93-93 M*, inoculé avec du virus conservé pendant *quatre jours* dans la glycérine à la glacière. L'animal meurt le *quatrième jour*. On constate à l'examen histologique des manchons périvasculaires autour des vaisseaux des méninges et de l'écorce cérébrale.

EXPÉRIENCE II. — *Lapin n° 71 B*, inoculé avec du virus conservé pendant *13 jours* dans la glycérine à la glacière. Meurt d'encéphalite le *cinquième jour*.

EXPÉRIENCE III. — *Lapin n° 7-7 M*, reçoit par voie cérébrale du virus conservé dans la glycérine pendant *dix-neuf jours* (à la glacière). Meurt avec des lésions d'encéphalite le *troisième jour*.

Ces expériences prouvent que *le virus de l'encéphalite se conserve au moins pendant dix-neuf jours dans la glycérine, à la température de la glacière*.

D'autres essais nous ont montré que *le virus glycériné paraît plus actif pour le lapin que le même virus à l'état frais*, ainsi qu'il ressort de la durée de la période d'incubation particulièrement courte (*trois jours*) et de l'évolution plus rapide de la maladie expérimentale. Tout se passe comme s'il existait dans le cerveau frais quelque substance empêchant, dont l'activité neutralisante à l'égard du virus serait annihilée ou alténuée par la glycérine.

3^e DESSICCIATION.

EXPÉRIENCE I. — Des fragments de cerveau virulent, finement découpés, sont desséchés dans le *vide sulfurique* et conservés pendant *deux jours* à la température du laboratoire. Ils servent à préparer une émulsion qui est inoculée au :

Lapin n° 214. L'animal meurt d'encéphalite (lésions typiques) le *cinquième jour*.

EXPÉRIENCE II. — Des fragments de cerveau sont desséchés sur de la *potasse caustique* à 22° et conservés pendant *quatre jours*. Une émulsion de ces fragments est inoculée au :

Lapin n° 16, meurt d'encéphalite (lésions typiques) le *sixième jour*.

Ces expériences montrent que *le virus desséché soit dans le vide sulfurique, soit sur de la potasse, à 22° , conserve sa virulence au moins pendant quatre jours*.

4^o ACTION DE LA CHALEUR.

Une émulsion virulente de cerveau est d'abord filtrée sur papier filtre, puis divisée en deux portions : l'une sert comme témoin, l'autre est chauffée pendant une heure à 70°.

EXPÉRIENCE I. — *Lapin 37 M* reçoit par voie cérébrale l'émulsion témoin (non chauffée) ; il succombe le *septième jour* avec des lésions typiques d'encéphalite.

Lapin n° 36 M reçoit par la même voie l'émulsion chauffée à 70° ; il meurt le *dixième jour*, sans lésion d'encéphalite ; un passage fait avec son cerveau reste négatif.

EXPÉRIENCE II. — Même disposition expérimentale ; le virus filtré sur papier a été chauffé *une heure* à 55°.

Lapin n° 31 M reçoit l'émulsion témoin non chauffée ; il meurt d'encéphalite (lésions typiques) le *sixième jour*.

Lapins n°s 47 M et 50 M reçoivent l'émulsion chauffée à 55° et survivent.

Conclusion. — Ces expériences prouvent que *le virus de l'encéphalite est détruit par le chauffage à 55° et à 70° pendant une heure*.

5^o ACTION DE L'ACIDE PHÉNIQUE.

En vue de la préparation d'un vaccin phéniqué, nous avons étudié l'action exercée par l'acide phénique sur le virus de l'encéphalite *in vitro*.

EXPÉRIENCE I. — 5 grammes de cerveau virulent sont triturés finement pendant dix minutes, puis émulsionnés dans 100 cent. cubes de solution d'*acide phénique* à 1 p. 100 (eau salée isotonique). L'émulsion est conservée à 22°.

Essai de la virulence : a) *Après quinze minutes de contact*, l'émulsion phéniquée est inoculée par voie cérébrale au :

Lapin n° 44 C, meurt d'encéphalite le *cinquième jour* (lésions de méningite à mononucléaires).

b) *Après trois jours de contact*, la même émulsion est injectée par la même voie au :

Lapin n° 50 C, survit.

Conclusion. — Cette expérience montre que *l'acide phénique à 1 p. 100, tout en respectant l'activité pathogène des virus après quinze minutes de contact, la détruit complètement lorsque son action se prolonge pendant trois jours*.

6^e CONSERVATION CADAVÉRIQUE.

L'insuccès de nos nombreuses inoculations de virus humain, prélevé sur des cadavres de sujets morts d'encéphalite, atteints de lésions intenses caractéristiques, et dont la nécropsie avait été pratiquée dans les délais légaux, nous a fait supposer que peut-être cette disparition de l'activité pathogène était due à une destruction du germe par suite de l'*autolyse cadavérique*. Nous avons institué une expérience dans le but de vérifier cette hypothèse.

EXPÉRIENCE I. -- Le 26 avril, on inocule par voie cérébrale, avec du virus de passage deux lapins :

Lapin n° 59 A, meurt d'encéphalite le quatrième jour.

Lapin n° 57 A, meurt d'encéphalite le sixième jour. Il est conservé, sans être nécropsié, pendant vingt-quatre heures à la température du laboratoire. Au bout de ce temps, une émulsion de son cerveau est inoculée par voie cérébrale au :

Lapin n° 79 A. Cet animal succombe d'encéphalite le 6 mai, soit le troisième jour. Il est conservé, sans être nécropsié, pendant quarante-huit heures à la température du laboratoire, puis une émulsion cérébrale est inoculée comme précédemment au :

Lapin n° 96 A, mort le sixième jour (lésions typiques).

Cette expérience prouve que l'*insucces de nos nombreuses tentatives de transmission des virus de l'encéphalite humaine, pris sur le cadavre, n'est pas attribuable à sa destruction par suite de l'autolyse cadavérique*. Nous venons de voir, en effet, que le germe conserve intacte son activité pathogène chez le lapin, même quarante-huit heures après la mort de l'animal. Cet insuccès ne paraît avoir aucun rapport avec l'intensité ou l'étendue des altérations histopathologiques constatées dans les cas humains qui nous ont fourni le matériel d'inoculation. Nos essais nous ont montré précisément que le virus le plus actif et le plus facilement transmissible au lapin provenait d'un cas (*Hoff...*, v. obs. IV) où les lésions étaient de beaucoup moins marquées que chez certains autres sujets dont l'encéphale était dépourvu d'activité pathogène. Il y a plutôt lieu d'admettre que, en général, le microbe de l'encéphalite, tel qu'il existe chez l'homme, est difficilement adaptable au lapin et au singe, sauf les très rares exceptions où sa virulence pour ces espèces animales est, à l'origine, extrêmement accusée.

Conclusions. — Les essais résumés dans ce chapitre permettent de formuler les conclusions suivantes :

1^o *L'agent de l'encéphalite léthargique est un virus filtrant au même titre que celui de la rage et de la poliomyalgie épidémique ;*

2^o *Il se conserve dans la glycérine et à l'état sec ;*

3^o *Il est détruit par le chauffage à 55° ;*

4^o *L'acide phénique à 1 p. 100 fait disparaître sa virulence après un contact plus ou moins prolongé ;*

5^o *Il persiste en gardant son activité pathogène dans le cerveau des animaux morts depuis au moins quarante-huit heures. L'insuccès des tentatives de transmission du virus humain pris sur le cadavre n'est pas attribuable à la destruction de ce virus par l'autolyse cadavérique.*

VI. — Mode d'infection des animaux.

I. VOIE NERVEUSE. — Il nous a été possible de conférer l'encéphalite au lapin par les voies *intracérébrale* et *intra-oculaire* et par la voie des *nerfs périphériques*.

1^o *Voie cérébrale.* Nous avons donné ailleurs tous les détails concernant la technique et les résultats de l'inoculation intracérébrale. Ce mode de transmission est celui qui produit les effets les plus sûrs et les plus constants, et qui engendre la maladie après la période d'incubation la plus courte.

A quel moment le germe, introduit dans le cerveau, se multiplie-t-il suffisamment pour qu'il puisse être mis en évidence, avant l'éclosion des phénomènes morbides ? En d'autres termes, *le cerveau est-il infectieux pendant la période d'incubation ?*

La première expérience faite avec le virus filtré nous a déjà montré que le microbe était décelable dans le cerveau d'un animal inoculé par voie intracrânienne et mort accidentellement d'hémorragie *le deuxième jour*. L'essai suivant confirme ce résultat.

Lapin n° 97 B — 97 O est injecté dans le cerveau, avec du virus fixe, le 14 juin. Il est parfaitement bien portant le 19 juin, soit *cinq jours* après l'inoculation. Il est sacrifié à ce moment et son cerveau sert à infecter le *lapin n° 13-13 M*. Celui-ci succombe avec des lésions d'encéphalite le *sixième jour*.

Ces expériences montrent que 1^o *le virus est décelable dans le cerveau des animaux inoculés par voie intracranienne pendant la période d'incubation (le deuxième et le sixième jour), avant l'apparition de tout phénomène morbide.*

2^o *La voie oculaire se prête autant que la voie intracérébrale à la pénétration du germe dans l'organisme.*

EXPÉRIENCE I. — *Lapin n° 20-20* reçoit dans la chambre antérieure de l'œil gauche 0 c. c. 1 d'une émulsion de virus fixe. Mort le septième jour, lésions caractéristiques.

Répétée à six reprises, cette expérience a toujours donné le même résultat. La différence entre l'inoculation intracérébrale et l'injection dans la chambre antérieure de l'œil consiste en ce fait que *la durée de la période d'incubation est sensiblement plus longue*, lorsqu'on s'adresse à ce dernier mode de transmission. Elle a été, en effet, *deux fois de dix jours et six fois de neuf jours*, au lieu de quatre à six jours, sa durée habituelle à la suite de l'inoculation intracranienne.

3^o *Nerfs périphériques.*

EXPÉRIENCE I. — Le 12 mars, on inocule dans le sciatique gauche du lapin n° 91 M une goutte de virus fixe. L'animal meurt le septième jour. A la nécropsie, on constate une hyperémie du cerveau. L'examen histologique montre d'abondantes hémorragies méningées et une réaction lymphocytaire au niveau de la pie-mère. Absence de lésion d'encéphalite parenchymateuse et d'altérations médullaires.

Cet essai prouve qu'il est possible de conférer l'encéphalite au lapin en se servant comme porte d'entrée d'un nerf périphérique, tel que le sciatique. A remarquer que le germe, tout en suivant la voie nerveuse et médullaire, pour atteindre l'écorce cérébrale, n'a pas déterminé de lésions au niveau de la moelle.

Toutefois, cette voie nerveuse périphérique ne semble pas se prêter aussi bien que le cerveau et l'œil à la pénétration du germe, comme l'ont montré un certain nombre d'expériences négatives, réalisées par nous ultérieurement.

II. VOIES CUTANÉE, SANGUINE ET PÉRITONÉALE. — Il nous a été impossible de transmettre l'encéphalite au lapin par injection du virus sous la peau, même après avoir eu soin d'inoculer à plusieurs reprises des quantités considérables de virus :

EXPÉRIENCE I. — *Lapin* n° 43-43 C reçoit, du 9 avril au 2 juin, 55 cent. cubes d'émulsion virulente, en 11 injections sous-cutanées. Il survit sans présenter aucun signe d'encéphalite. Dans nos expériences de vaccination (v. plus loin), certains des animaux ayant reçu par la même voie de grandes quantités d'émulsion cérébrale virulente sont morts; chez aucun d'eux nous n'avons constaté de symptômes ou de lésions encéphalitiques.

La voie sous-cutanée ne se prête donc pas à la transmission de la maladie chez le lapin.

Même résultat négatif lorsqu'on badigeonne avec du virus fixe la peau, préalablement scarifiée, chez le lapin et le cobaye.

EXPÉRIENCE I. — Le 14 juin on scarifie, à l'aide d'un scarificateur de Vidal, la peau de la région abdominale chez le *lapin* n° 99 B — 99 O et le *cobaye* 98 B — 98 O, puis on frotte la surface scarifiée avec un tampon imbibé d'émulsion épaisse de cerveau virulent. Le cobaye survit; le lapin succombe 'le sixième jour, sans lésion d'encéphalite.

Il nous a été impossible de conférer l'encéphalite au lapin, en se servant comme voie de pénétration de la *cavité péritonéale*.

Lapin n° 42-42 C reçoit, le 26 mars, 5 cent. cubes d'émulsion virulente dans le péritoine. Il meurt le *treizième jour* sans lésion d'encéphalite; son cerveau sert à faire une inoculation: l'animal inoculé survit.

Des résultats analogues sont enregistrés lorsqu'on s'adresse à la *voie intraveineuse*. Souvent l'injection de l'émulsion cérébrale virulente, même centrifugée, tue rapidement l'animal, lorsqu'elle est pratiquée dans la veine marginale de l'oreille. Aussi, avons-nous eu recours à l'inoculation intraveineuse de l'émulsion préalablement filtrée sur papier.

EXPÉRIENCE I. — Le *lapin* n° 75 A reçoit, le 30 avril et le 5 mai, 0 c. c. 2 et 0 c. c. 4 d'émulsion filtrée. Il meurt quinze jours après la première injection, sans signes ni lésions d'encéphalite. Le cerveau est inoculé à un animal qui reste bien portant.

Il résulte de ces expériences que le *virus fixe de l'encéphalite est inoffensif pour le lapin lorsqu'on l'administre par la voie cutanée, sous-cutanée, intraperitoneale ou intraveineuse*.

Comment se comportent, à ce point de vue, les voies salivaire, respiratoire et digestive?

Voie salivaire. — Netter (1), s'inspirant d'une part des analogies

(1) NETTER. *La Presse Médicale*, 1920, n° 20, p. 193; *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1920, séance du 27 avril, p. 373.

gies entre l'encéphalite et la rage, d'autre part des constatations faites en Amérique sur la présence du virus de la maladie dans les sécrétions naso-pharyngées et peut-être aussi dans la *salive* chez l'homme, a attiré l'attention sur l'importance que pourrait avoir la glande salivaire comme voie d'élimination du virus. Il y avait lieu de vérifier expérimentalement cette hypothèse. *Peut-on conférer l'encéphalite au lapin en injectant le microbe directement dans la glande salivaire sous-maxillaire?*

EXPÉRIENCE I. — *Lapin n° 59 B-59 O*, injection de 0 c. c. 2 de virus fixe dans la glande salivaire gauche (après dissection). L'animal ne présente aucun trouble.

Cette expérience montre que *l'introduction du virus de l'encéphalite dans le parenchyme de la glande sous-maxillaire chez le lapin ne transmet pas la maladie.*

Il en est de même de *l'injection dans la trachée.*

EXPÉRIENCE I. — *Lapin n° 15 A* reçoit, par inoculation intratrachéale, 0 c. c. 5 d'émulsion virulente. Résultat négatif.

La voie gastrique ne se prête pas non plus à la pénétration du germe dans l'organisme, témoin l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE I. — *Lapin n° 16-16 A* reçoit, par une sonde stomachale, 10 cent. cubes d'émulsion virulente. L'animal survit. Réinoculé plus tard dans le cerveau avec un virus de passage, il contracte l'encéphalite.

* * *

Toutes ces recherches semblaient mettre en valeur le rôle exclusif du système nerveux central et périphérique en tant que voie de pénétration du germe de l'encéphalite chez le lapin dans l'organisme. Aucun des autres modes d'inoculation ne s'est montré en effet capable de transmettre la maladie. Et cependant nous avons découvert un organe qui, à ce point de vue, doit prendre place à côté de l'axe cérébro-spinal : c'est le *testicule*.

On connaît l'importance de cet organe comme milieu permettant la culture *in vivo* du *Treponema pallidum* et de la vaccine (Noguchi). Tout récemment encore, Marie (1) a montré que

(1) A. MARIE. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1920, séance du 17 avril, p. 476.

le virus vaccinal, qui cultive dans le testicule du lapin et se purifie ainsi des germes de contamination secondaire, est virulent pour la même espèce animale lorsqu'on a soin de l'introduire directement dans le cerveau. Or nos expériences prouvent que non seulement *il est possible de conférer l'encéphalite au lapin en injectant le germe dans le testicule, mais encore que ce germe peut se conserver dans les tissus testiculaires pendant un temps relativement considérable.*

EXPÉRIENCE I. — Le 23 avril, le *lapin* n° 69 A reçoit, dans chaque testicule, 0 c. c. 2 d'émulsion cérébrale virulente. Aucune réaction appréciable à l'endroit de l'inoculation. Il succombe le 14 mai, soit après *seize jours* avec des lésions intenses d'encéphalite : méningite à mononucléaires, manchons périvasculaires, encéphalite corticale. Son cerveau sert à faire un passage, qui donne un résultat positif après *six jours* d'incubation.

EXPÉRIENCE II. — Le 31 mai, les *lapins* n°s 51 B 51 O et 52 B 52 O reçoivent 0 c. c. 3 d'émulsion virulente dans chaque testicule. Le premier succombe le *qualorzième jour*, avec des altérations caractéristiques d'encéphalite ; le second meurt le *septième jour* en montrant des lésions plus légères, mais caractéristiques.

Combien de temps le germe se conserve-t-il dans le parenchyme testiculaire ?

EXPÉRIENCE I. — Le 28 avril, le *lapin* 70-70 A reçoit dans chaque testicule 0 c. c. 2 d'émulsion cérébrale virulente. Le *testicule droit* est extirpé le 4 mai, soit le *sixième jour* ; des fragments sont émulsionnés dans de l'eau salée isotonique, puis injectés par voie cérébrale au *lapin* n° 80 A. Cet animal succombe avec des lésions d'encéphalite ; le *septième jour* son cerveau sert à faire un passage qui fournit un résultat positif.

Le *testicule gauche* est enlevé le 15 mai, soit le *dix-septième jour*. Inoculé par voie cérébrale au *lapin* n° 40-40 A, il provoque une encéphalite typique, après une incubation de *six jours* (passage ultérieur positif).

Par la suite, nous avons employé un virus ayant déjà fait un premier séjour dans le testicule pour le passer alternativement par le cerveau et la glande séminale. *La virulence a paru s'épuiser après le troisième passage testiculaire.*

L'examen microscopique des testicules, dont la virulence avait été établie expérimentalement, nous a montré l'absence de toute lésion appréciable histologiquement.

Conclusions. — Ces expériences prouvent :

1^o Que l'introduction du virus fixe dans le testicule du lapin provoque l'éclosion d'une encéphalite mortelle, après une période

d'incubation sensiblement plus longue que celle qui suit l'inoculation intracérébrale (de sept à seize jours) ;

2^o Que le germe de l'encéphalite, injecté dans le parenchyme testiculaire, s'y conserve et peut-être s'y multiplie, au moins pendant dix-sept jours, sans provoquer de lésions macro-ou microscopiques appréciables.

* * *

Toute une série d'expériences a été entreprise en vue de déterminer les conditions qui président à la pénétration du virus de l'encéphalite à travers la muqueuse nasale. Il était facile de prévoir le rôle important de cette muqueuse dans la propagation de la maladie. Marinesco (1) y avait pensé avant l'ébauche de l'étude expérimentale de l'encéphalite. La clinique, montrant que fréquemment la maladie d'Econoïo débute par une inflammation du rhino-pharynx, venait à l'appui de cette conception. D'un autre côté, l'un de nous avait démontré, en collaboration avec Landsteiner (2), que le virus de la poliomylérite, dont l'analogie avec celui de l'encéphalite est des plus frappantes, est capable de pénétrer dans l'organisme du singe à travers la muqueuse nasale préalablement lésée. Enfin Strauss, Hirshfeld et Lœwe ont décelé la présence du germe de l'encéphalite dans le filtrat des sécrétions naso-pharyngées chez l'homme. Que répond l'expérience à ce sujet ?

Lorsqu'on dépose simplement le virus à la surface de la muqueuse nasale du lapin, *en ayant soin de ne pas blesser cette muqueuse*, l'animal ne contracte pas l'encéphalite.

EXPÉRIENCE I. — Le 12 mars on badigeonne les deux narines du lapin n° 94 M à l'aide d'un tampon imbibé d'émulsion cérébrale virulente. L'animal survit.

Si l'on applique le virus à plusieurs reprises à la surface de la muqueuse nasale, en provoquant, par suite d'un badigeonnage un peu violent, des *lésions traumatiques* (légère hémorragie au cours du tamponnement), l'animal contracte l'encéphalite, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

(1) MARINESCO. *Loc. cit.*

(2) LANDSTEINER et LEVADITI. *Loc. cit.*

EXPÉRIENCE I. — Le 13 juillet, on badigeonne les fosses nasales du *lapin* n° 45 *M* avec un tampon imbibé de virus. Même opération le 15 et le 17 juillet. Légères hémorragies au cours du tamponnement. L'animal meurt le 27 juillet, soit quatorze jours après le premier badigeonnage, avec des lésions minimes d'encéphalite. Un passage fait avec son cerveau donne un résultat positif (lésions typiques, incubation de sept jours).

Même résultat, lorsqu'on a soin de *scarifier* la muqueuse nasale avant l'application du virus dans les deux narines.

EXPÉRIENCE I. — Le 15 avril, on scarifie la muqueuse nasale à l'aide d'un scarificateur de Vidal, puis on badigeonne les deux narines avec une émulsion virulente et on introduit dans l'une d'elles un tampon imbibé de virus qu'on laisse en place. Les deux *lapins* n°s 13-13 *A* et 11-11 *A* succombent le troisième jour avec des lésions de méningite à mono et à polynucléaires et des manchons périvasculaires.

Enfin, on peut transmettre l'encéphalite au lapin en déposant le virus à la surface de la muqueuse nasale préalablement irritée par application d'*huile de croton*.

EXPÉRIENCE I. — Le 26 mai, on applique à la surface de la muqueuse nasale des *lapins* 41 *B* 41 *O* et 42 *B* 42 *O* une toute petite quantité d'*huile de croton*. Cinq minutes après, on introduit dans la même narine un tampon imbibé de virus. Le lendemain, inflammation intense de la muqueuse, nouvelle introduction de tampon imprégné d'*émulsion cérébrale virulente*. Le *lapin* n° 41 *B* meurt le *huitième jour* avec des lésions typiques de méningite et d'encéphalite ; son cerveau sert à faire un passage sur le *lapin* n° 63 *B*, lequel succombe le *quatrième jour* (lésions intenses d'encéphalite). Un second passage, réalisé avec le cerveau de ce dernier lapin, fournit également un résultat négatif.

Le second *lapin* n° 42 *B* meurt le *neuvième jour* avec des lésions de méningite et des manchons périvasculaires. Un passage fait sur le *lapin* n° 67 *B* transmet l'encéphalite (altérations typiques et intenses) après une incubation de *cinq jours*.

L'ensemble de ces expériences prouve que si la muqueuse nasale saine oppose une certaine résistance à la pénétration du virus de l'encéphalite dans l'organisme, par contre la même muqueuse, une fois lésée par un traumatisme (badigeonnages répétés) ou par un processus inflammatoire artificiel (application d'*huile de croton*), devient perméable à ce virus.

Ces données expérimentales jettent quelque lumière sur le mécanisme de la propagation de l'encéphalite épidémique. Tout comme la poliomyélite, la maladie de v. Economo semble due à la pénétration du virus par la muqueuse naso-pharyngée. Tant que cette muqueuse conserve son intégrité anatomique, elle résiste efficacement à cette pénétration ; mais dès qu'elle

devient malade, par suite d'une inflammation, elle cesse de s'opposer à l'entrée du germe qui végète à sa surface. La clinique vient à l'appui de ces conclusions expérimentales. Celle-ci en effet nous enseigne que souvent l'encéphalite débute par un rhume ou une angine, c'est-à-dire par un processus inflammatoire à la faveur duquel le virus réussit plus ou moins facilement à traverser la barrière que lui oppose la muqueuse naso-pharyngée saine. Nous essaierons de préciser plus loin la voie que suit le microbe pour atteindre l'encéphale et y engendrer les lésions caractéristiques de la maladie.

VIII. — Virulence des humeurs et des organes. Mode d'élimination du virus et contagion naturelle.

Le virus existe dans le *cerveau* des animaux infectés, quelle que soit sa voie de pénétration; il offre, pour cette région du système nerveux, une affinité particulière et semble y pulluler de préférence. Nous l'avons cependant décelé également dans la *moelle épinière*, témoin l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE I. — La moelle lombaire d'un lapin mort d'encéphalite (inoculation intracranienne) est prélevée aseptiquement et sert à préparer une émulsion que l'on injecte, à la dose de 0 c.c. 2, dans le cerveau du *lapin* n° 48 *L*. L'animal meurt le *sixième jour* avec des lésions typiques.

Et cependant, comme nous l'avons indiqué ailleurs, *le virus, tout en étant présent dans la moelle épinière, n'y engendre pas, chez le lapin, des lésions rappelant même de loin celles que l'on décèle dans le cerveau*. Ces altérations histologiques médullaires n'existent que chez l'homme, ainsi que nous l'avons montré les premiers (1).

Le microbe de l'encéphalite ne paraît se développer ni dans le *liquide céphalo-rachidien* ni dans le *sang*. On trouvera exposés ailleurs les essais négatifs réalisés avec ces humeurs, prélevées chez des sujets humains atteints de la maladie de v. Economo; nous avons enregistré le même résultat négatif avec le *sang* des lapins inoculés par voie cérébrale.

EXPÉRIENCE I. — Le 30 mars, on inocule au *lapin* n° 55 *C* du *sang défibriné* d'un animal atteint d'encéphalite et sacrifié peu après le début des premiers

(1) Cf. HARVIER et LEVADITI. *Loc. cit.*

symptômes (0 c. c. 2 dans le cerveau et 4 cent. cubes dans le péritoine). Ce lapin succombe le *quatorzième jour*, sans lésion d'encéphalite; son cerveau sert à réaliser un passage qui est négatif.

Le virus existe-t-il dans les organes? Nous avons examiné, à ce point de vue, *la moelle osseuse, le poumon, le rein, la rate, le foie et les glandes salivaires*.

EXPÉRIENCE I. — On se sert des organes du *lapin* n° 55 C de l'expérience précédente. Des émulsions dans l'eau salée sont préparées avec ces organes et injectées à des lapins, à la dose de 0 c. c. 2 dans le cerveau.

1^o *Moelle osseuse.* — *Lapin* n° 52-52 C, survit pendant quatre mois.

2^o *Poumon.* — *Lapin* n° 59-59 C, survit pendant quatre mois..

3^o *Rein.* — *Lapin* n° 56-56 C, meurt le *quatrième jour*. Une émulsion de son cerveau, qui ne présente pas de lésions d'encéphalite, est injectée à un lapin neuf; celui-ci survit.

4^o *Rate.* — *Lapin* n° 58-58 C, survit.

5^o *Foie.* — *Lapin* n° 57-57 C, meurt le *neuvième jour*, sans lésion d'encéphalite. Son cerveau sert à faire un passage sur un lapin neuf : résultat négatif.

6^o *Glandes salivaires.* — Nous avons insisté sur l'importance que pourrait avoir la présence du virus de l'encéphalite dans la salive et les glandes salivaires, surtout si l'on tient compte de l'analogie entre le virus de cette maladie et celui de la rage et de l'hypothèse formulée à ce sujet par Netter. On sait, d'autre part, d'après les résultats enregistrés par Strauss, Hirshfeld et Lœwe, que le germe filtrant de la maladie de v. Economo est présent dans les sécrétions naso-pharyngées telles qu'on les obtient en pratiquant des lavages de gorge : or ces sécrétions renferment forcément de la salive. Quelle est la part de celle-ci dans l'apport du virus que contiennent ces sécrétions? Les essais relatés au début de ce travail montrent qu'il nous a été impossible de déceler ce virus dans la salive des sujets atteints d'encéphalite (Netter et Levaditi). En est-il de même des glandes salivaires des lapins infectés avec du virus fixe?

EXPÉRIENCE II. — Les glandes salivaires sous-maxillaires du *lapin* n° 37-37 C mort d'encéphalite sont finement triturées avec du sable stérilisé et émulsionnées dans l'eau salée. L'émulsion est injectée par voie cérébrale au *lapin* 54 C. L'animal meurt *dix-huit jours après*, sans lésion d'encéphalite. Deux passages faits avec son cerveau fournissent tous deux un résultat négatif. *Les glandes salivaires ne contiennent donc pas le germe de l'encéphalite.*

Si l'on rapproche ce résultat négatif du fait qu'il nous a été impossible de conférer la maladie au lapin, en injec-

tant le virus dans la glande sous-maxillaire, et aussi de l'insuccès de nos essais de transmission avec la salive filtrée, on est conduit à admettre que *les glandes salivaires ne jouent pas un rôle important, ni comme porte d'entrée, ni comme voie d'élimination du germe de cette maladie.*

* * *

Certaines des expériences résumées dans le chapitre précédent nous ont montré que, hormis le système nerveux, aucun autre tissu ne se prête à la pénétration du virus de l'encéphalite dans l'organisme, exception faite du *testicule* et de la *muqueuse nasale préalablement lésée*. Peut-on déceler le germe dans ces deux derniers organes chez les animaux infectés par la voie crânienne?

En ce qui concerne le *testicule*, l'expérience suivante répond négativement :

EXPÉRIENCE I. — On prélève les testicules d'un lapin mort d'encéphalite, à la suite d'une inoculation cérébrale de virus fixe. Ils sont émulsionnés dans l'eau salée et l'émulsion est inoculée dans le cerveau du lapin n° 93 B-93 O. L'animal meurt le *onzième jour* sans lésions d'encéphalite. *Passage négatif.*

Le virus n'existe donc pas dans le testicule des lapins ayant succombé à l'encéphalite expérimentale, provoquée par l'injection du virus fixe dans le cerveau.

Quant à la *muqueuse naso-pharyngée*, l'importance de la question, au point de vue épidémiologique, mérite qu'on s'y arrête plus longuement. Nous avons insisté, précédemment, sur le rôle de cette muqueuse comme voie de pénétration du virus. Le naso-pharynx constitue-t-il également la voie par où le germe, ayant pullulé dans l'axe encéphalo-médullaire, s'élimine, pour se répandre dans les sécrétions naso-buccales et assurer ainsi l'extension épidémique de la maladie?

Les recherches des auteurs américains, montrant la présence du microbe filtrant dans ces sécrétions, résolvent le problème et rendent toute expérimentation superflue. Nous avons pensé, néanmoins, qu'il était intéressant d'entreprendre une vérification expérimentale de ces recherches faites sur l'homme, tout en tenant compte de ce que les conditions, réalisées par la

maladie que provoque chez le lapin l'inoculation du virus dans le cerveau, sont différentes.

EXPÉRIENCE I. — Le 19 avril on dissèque la muqueuse nasale de deux lapins morts d'encéphalite à la suite d'une inoculation de virus de passage dans le cerveau, en ayant soin de ne pas toucher le cerveau à travers la lame criblée. La muqueuse et les cornets tout entiers sont triturés avec du sable fin et émulsionnés dans de l'eau salée isotonique. L'émulsion est filtrée sur papier d'abord, puis sur une bougie *Chamberland* n° 3 (filtrat stérile). Le filtrat est inoculé à la dose de 0 c.c. 2 dans le cerveau et de 5 cent. cubes dans la cavité péritonéale des lapins :

Lapin n° 35-35 A, meurt après *trente-sept jours*, sans lésion d'encéphalite.

Lapin n° 38-38 A, survit.

Lapin n° 39-39 A, meurt le *onzième jour*, sans lésion d'encéphalite ; son cerveau sert à pratiquer deux passages, qui donnent tous deux un résultat négatif.

Il nous a été impossible de découvrir la présence du virus de l'encéphalite dans le filtrat de muqueuse nasale, prélevée chez des lapins infectés par voie cérébrale.

Il existe donc une contradiction nette entre les données expérimentales et les constatations faites par Strauss et ses collaborateurs chez l'homme. Empressons-nous de dire que nos résultats n'infirment nullement ces dernières. Ils peuvent s'expliquer de diverses manières. Tout d'abord il est fort possible que, la maladie étant chez le lapin de très courte durée, le virus qui pullule dans la corticalité cérébrale n'ait pas le temps matériel de s'éliminer par la muqueuse nasale. Ensuite, nous avons vu que le germe de l'encéphalite, tout en étant capable de traverser les bougies Berckfeld et Chamberland 1 et 3, est en bonne partie retenu par ces bougies. Il se peut donc que le virus traverse chez nos lapins la muqueuse naso-pharyngée, en si petite quantité, qu'il est absorbé totalement par la paroi des bougies filtrantes : d'où l'inactivité du filtrat constatée dans l'expérience précitée.

Quoi qu'il en soit, et malgré les données négatives fournies par l'expérimentation, *le fait de l'élimination du virus de la maladie de v. Economo par la muqueuse naso-pharyngée peut être considéré comme indiscutable*. Dès lors, il y a lieu de rechercher *quel est le chemin suivi par le microbe pour atteindre le cerveau d'une part, pour se diriger de l'encéphale vers la muqueuse naso-pharyngée, afin de s'éliminer à travers cette muqueuse, d'autre part*.

Déjà, lorsque, avec Landsteiner (*loc. cit.*), l'un de nous a envisagé le même problème à propos de la poliomyélite, l'importance de la *voie nerveuse* lui est apparue nettement. On avait admis alors que le germe, dans sa marche ascendante, suivait les filets nerveux du nerf olfactif et atteignait ainsi les centres nerveux à travers le bulbe olfactif. La présence du virus fut, en effet, décelée dans ce bulbe, chez les sujets infectés *par voie nasale*. Une expérience analogue ne peut être réalisée avec l'encéphalite, chez le lapin, par suite de difficultés techniques pour ainsi dire insurmontables. Les conditions anatomiques sont telles, en effet, qu'il est difficile d'apprécier la virulence du bulbe olfactif sans toucher au cerveau. Aussi, avons-nous procédé par analogie et cherché, au niveau de l'*œil*, une vérification impossible à faire sur l'appareil olfactif du lapin. Voici comment nous avons raisonné :

S'il est vrai que le germe, ayant pullulé au niveau du cortex cérébral, se propage excentriquement, en suivant le trajet des nerfs craniens, pour se répandre ensuite dans l'appareil sensitif qui représente l'épanouissement de certains de ces nerfs, nous devons pouvoir le saisir non seulement en cours de route, mais aussi au niveau de cet appareil sensitif. En ce qui concerne le système olfactif, il devra être décelable au niveau du bulbe olfactif (comme dans la poliomyélite), dans les filets nerveux qui en émanent et dans les terminaisons nerveuses olfactives. Pour ce qui a trait à l'appareil visuel, le microbe pourra être saisi au niveau du nerf optique et de la rétine. Le premier de ces essais étant impossible pour les motifs que nous avons indiqués, nous avons été amenés à réaliser le second. Voici ce que répond l'expérience à ce sujet :

EXPÉRIENCE I. — Le 25 mai, on prélève, par la voie orbitaire, le *nerf optique* d'un lapin inoculé dans le cerveau et mort d'encéphalite.

Il sert à préparer une émulsion qui est inoculée par voie cérébrale aux :
Lapin n° 36 B-36 O, meurt le *sixième jour* avec des lésions typiques d'encéphalite.

Lapin n° 37 B-37 O, se comporte comme le précédent.

EXPÉRIENCE II. — Le 5 mai, on énucléée les deux yeux d'un lapin mort d'encéphalite, à la suite d'une inoculation de virus fixe dans le cerveau. Les globes oculaires sont lavés à l'alcool, rapidement flambés, puis ouverts, en les sectionnant transversalement, au niveau de la chambre postérieure. On dissèque la rétine, on la lave avec de l'eau salée, puis on la triture. L'émulsion préparée est injectée au :

Lapin n° 86-86 L, meurt le neuvième jour d'encéphalite. Passage positif (lésions typiques et intenses, incubation de cinq jours).

Ces expériences montrent que *le germe de l'encéphalite, après avoir pullulé dans le cortex cérébral, se propage à la rétine en suivant la voie du nerf optique.*

Par analogie, on peut admettre que le microbe suit la même voie au niveau de l'appareil olfactif : *de la muqueuse nasale, dont il a franchi la barrière à la faveur d'un processus inflammatoire banal, il se propage à l'appareil olfactif de cette muqueuse, puis il gagne le cerveau, en longeant les filets et le bulbe olfactifs ; il suit la même voie, mais en sens inverse, lorsque de l'encéphale il se dirige vers la muqueuse nasale, afin de s'éliminer par les sécrétions de cette muqueuse.*

L'importance de ces données expérimentales, en ce qui concerne l'épidémiologie de l'encéphalite léthargique, ne saurait échapper. Frappantes sont les analogies entre la maladie de v. Economo et celle de Heine-Medin, au point de vue de leur mode de propagation. Le naso-pharynx constitue pour toutes les deux la principale, sinon l'unique source de contagion, par conséquent le foyer microbien qu'il faut éteindre, si l'on désire réaliser une prophylaxie efficace. Toute la question des porteurs de germes est rattachée au rôle du naso-pharynx comme réceptacle de virus. Cette question a été résolue pour ce qui a trait à la poliomyélite, puisque, d'après les recherches de Pettersson et Kling, le virus peut être décelé dans les sécrétions du pharynx, chez des sujets absolument sains, ayant vécu dans l'intimité des poliomyélitiques. Elle reste tout entière en ce qui concerne l'encéphalite. La présence du germe n'a été mise en évidence que chez les malades (Strauss et ses collaborateurs) ; il y aurait donc lieu de le rechercher dans les sécrétions naso-pharyngées des hommes bien portants, vivant dans l'entourage des encéphalitiques. Nous nous proposons de combler cette lacune. En attendant, il est permis de considérer l'existence de ces porteurs de germes comme très probable et de leur attribuer, de même qu'aux cas frustes, atypiques, à allure septicémique, sans nul symptôme clinique indiquant une localisation nerveuse du virus, l'extension épidémique de la maladie de v. Economo. Il se peut que chez ces porteurs l'absence d'infection soit due à

la résistance qu'oppose la muqueuse naso-pharyngée normale à la pénétration du microbe dans l'organisme, ainsi que semblent l'indiquer quelques-unes de nos expériences, ou encore à un état réfractaire inné de cette muqueuse (immunité naturelle locale), particulier à certains individus. Mais ce ne sont là qu'hypothèses nécessitant une vérification expérimentale rigoureuse.

Ajoutons qu'au cours de nos nombreuses expériences (plusieurs centaines de lapins), et malgré le contact intime entre animaux infectés et non inoculés (couples vivant dans la même cage), *nous n'avons jamais constaté de contamination spontanée.*

IX. — Immunité.

Nous avons insisté à la fin du chapitre III, sur ce fait que, contrairement à ce qui a lieu dans la poliomyélite expérimentale, aucun des animaux ayant contracté l'encéphalite à la suite d'une inoculation de virus par la voie nerveuse, testiculaire ou par la voie nasale, n'a survécu à la maladie. Il nous a donc été impossible de réaliser des expériences de renforcement d'un état réfractaire acquis, consécutif à la guérison spontanée, semblables à celles que l'un de nous a relatées avec Landsteiner dans la poliomyélite. Nous avons donc dû recourir à la *vaccination active* des animaux neufs, en nous servant des divers procédés utilisés dans la rage. Ces procédés ont été les *injections sous-cutanées de virus fixe*, de *virus desséché* et aussi de *virus éthétré*. Les lapins ainsi traités ont été éprouvés ensuite par inoculation intracranienne et intraoculaire d'éмульSIONS virulentes, ou bien par infection nasale. Les expériences résumées ci-dessous rendent compte des résultats enregistrés.

EXPÉRIENCE I. — Le *lapin n° 76 M* reçoit sous la peau, le 17 mars et le 23 mars, 5 cent. cubes d'*émulsion cérébrale virulente*. Il est bien portant jusqu'au 29 mars. A ce moment on éprouve sa résistance en lui inoculant dans le cerveau 0 c. c. 2 de virus fixe ; deux autres lapins servent de témoins. Ces derniers succombent d'encéphalite le *troisième jour* ; le lapin préparé meurt avec des lésions typiques le *quatrième jour*.

L'injection de virus vivant sous la peau ne rend donc pas le lapin réfractaire à l'égard d'une inoculation d'épreuve faite dans le cerveau.

Dans les expériences qui suivent, nous avons éprouvé la résistance des animaux préparés en pratiquant l'injection d'épreuve non pas dans la substance cérébrale, mais dans *la chambre antérieure de l'œil*.

EXPÉRIENCE II. — 1^o Le lapin n° 8-8 *L* commence par recevoir sous la peau 2 cent. cubes d'émulsion de *virus desséché* (procédé de Pasteur à la potasse), depuis quatre jours, le 17, le 24 et le 30 mars. On lui injecte ensuite, le 9 avril, 2 cent. cubes d'émulsion virulente.

2^o Le lapin n° 67 *C* est traité par un *vaccin éthéré*, préparé comme suit : une émulsion de cerveau virulent est mélangée, à parties égales, avec de l'éther sulfurique et conservée jusqu'au lendemain à la glacière. L'éther est décanté, puis totalement évaporé à l'étuve à 37°. Le vaccin est conservé à la glacière. L'animal reçoit, du 1^{er} au 10 avril, 11 cent. cubes de vaccin sous la peau (le 1^{er}, le 7 et le 10 avril).

Le 15 avril on éprouve la résistance des deux animaux, en leur inoculant 0 c. c. 1 de virus fixe dans *la chambre antérieure de l'œil*; deux autres lapins servent comme témoins. Ces derniers succombent avec des lésions typiques d'encéphalite le *neuvième jour*.

Le lapin préparé avec du *vaccin éthéré* (67 *C*) meurt le *quatorzième jour* (altérations typiques et passage positif).

Le lapin préparé avec du *virus vivant* (8-8 *L*) survit.

Cette expérience montre que le vaccin éthéré crée un état réfractaire relatif, mais manifeste à l'égard de l'inoculation intra-oculaire de virus fixe. Cet état réfractaire devient absolu, vis-à-vis de la même inoculation, lorsqu'on se sert du VIRUS VIVANT comme vaccin (injection sous-cutanée).

EXPÉRIENCE III. — Le lapin n° 87-97 *L* reçoit sous la peau, le 17 et le 24 mars, 2 cent. cubes d'émulsion de *cerveau desséché* (4 jours), le 30 mars 2 cent. cubes de *virus desséché* pendant onze jours, puis le 9 avril 2 cent. cubes de *virus vivant*.

2^o Le lapin n° 68 *C* reçoit sous la peau, du 1^{er} au 10 avril, 3-3 et 5 cent. cubes de *vaccin éthéré*.

Le 28 avril, on éprouve la résistance des deux animaux, en leur inoculant 0 c. c. 1 de virus fixe dans *la chambre antérieure de l'œil*; un autre lapin, inoculé de la même manière, sert comme témoin. Ce dernier meurt d'encéphalite le *neuvième jour*. Le lapin n° 87-97 *L* meurt le *vingt-cinquième jour* sans lésion d'encéphalite; le lapin n° 68 *C* survit.

Cette expérience montre que le vaccin vivant et aussi le vaccin à l'éther confèrent un état réfractaire manifeste, à l'égard de l'inoculation INTRA-OCULAIRE de virus fixe.

Les animaux, ayant résisté à l'introduction du virus dans la chambre antérieure de l'œil, sont-ils également réfractaires à l'inoculation du virus dans le *cerveau* ?

EXPÉRIENCE I.—Le lapin n° 8-8 *L*, ayant survi à l'expérience n° II de la série précédente, continue à être chargé de virus vivant après l'essai intra-oculaire. Il reçoit, du 12 mai au 2 juin, trois injections sous-cutanées de 5 cent. cubes de virus fixe. Il est éprouvé par voie cérébrale (0 c. c. 2) le 9 juin, en même temps qu'un animal témoin. Ce dernier succombe le *cinquième jour*. Le lapin vacciné meurt d'encéphalite (lésions intenses et passage positif) le *onzième jour*.

L'ensemble de ces recherches prouve *qu'il est possible de conférer l'immunité au lapin vis-à-vis de l'inoculation du germe dans la CHAMBRE ANTÉRIEURE de l'œil, en se servant, comme vaccin, de virus desséché, de virus vivant et de virus traité par l'éther. Cette immunité n'est cependant pas absolue, puisque les animaux, qui ont résisté à une telle inoculation d'épreuve, se montrent sensibles à l'introduction du virus dans le CERVEAU.*

Si l'on tient compte de ces résultats, que nous considérons d'ailleurs comme préliminaires et perfectibles, la différence apparaît entre l'encéphalite et la poliomyélite, au point de vue de la vaccination active des animaux sensibles. En effet, dans la poliomyélite, en nous servant soit de singes guéris spontanément et dont nous avons renforcé la résistance ultérieurement, soit de simiens neufs, il nous a été possible, à l'aide de moelles desséchées ou de virus vivants, de leur conférer un état réfractaire absolu, se traduisant par une insensibilité complète vis-à-vis de l'inoculation *intracérébrale*. Par contre, les lapins, traités de la même manière avec le virus de l'encéphalite, ne résistent qu'à l'introduction du virus dans la chambre antérieure de l'œil ; l'inoculation intracranienne les tue presque aussi vite que s'ils n'étaient pas vaccinés. La raison en est que l'infection par voie oculaire est moins brutale que celle déterminée par voie cérébrale, comme l'indique la durée de la période d'incubation, sensiblement plus longue dans le premier cas. Il se passe très probablement, au niveau de l'œil, un processus de défense naturelle que l'état réfractaire acquis accentue et qui détermine, chez les animaux vaccinés, une destruction totale du germe, avant que celui-ci, en suivant le chemin de la rétine et du nerf optique, réussisse à toucher le cerveau. Ce processus est totalement impuissant à annihiler l'activité pathogène du microbe, lorsque le microbe est déposé directement dans le parenchyme cérébral.

Si dans la poliomyélite l'état réfractaire absolu est possible

à réaliser, c'est qu'ici nous avons affaire à une *espèce animale naturellement plus résistante que le lapin*, puisque le singe peut parfois guérir spontanément de la maladie de Heine-Medin, tandis que le lapin meurt toujours, lorsqu'il contracte expérimentalement l'encéphalite.

EPREUVE NASALE. — Le *lapin n° 63 B-63 O* reçoit, du 2 juin au 19 juillet, en quatre injections sous-cutanées, 20 cent. cubes de virus vivant. Le 24 juillet, on badigeonne la narine gauche avec une trace d'*huile de croton*, puis on introduit dans la même narine un tampon chargé d'une émulsion épaisse de virus fixe. Le lapin neuf n° 60-60 *M* est soumis au même traitement.

Lapin vacciné 63 B-63 O meurt d'encéphalite le *seizième jour* (lésions typiques). Le lapin témoin n° 60 *M* succombe le *quatrième jour* avec des altérations caractéristiques.

Cette expérience montre que *la vaccination sous-cutanée avec du virus vivant réalise un état réfractaire partiel, mais réel, à l'égard de l'introduction du germe par la voie nasale.*

Propriétés du sérum des animaux jouissant d'immunité naturelle ou créée artificiellement, à l'égard du virus de l'encéphalite.

Les recherches de Landsteiner et Levaditi (*loc. cit.*) ont montré que le sérum des singes qui guérissent spontanément de poliomyélite, ou qui ont été vaccinés, est capable de détruire *in vitro* le germe de cette maladie. D'après Netter et Levaditi (1), cette propriété neutralisante spécifique se retrouve également chez les sujets humains convalescents de la maladie de Heine-Medin. Nous avons entrepris des expériences analogues avec le virus de l'encéphalite. Ce sont les suivantes :

1^o SÉRUM DE SINGE NATURELLEMENT RÉFRACTAIRE.

Le *Macacus cynomolgus* n° 36 reçoit du virus fixe (virus de lapin) par voie cérébrale (0 c. c. 4) et péritonéale (2 cent. cubes) le 12 mars. Paraît malade vers le quatrième jour, puis se remet. Le 10 avril, il est éprouvé par la même voie avec du virus glycériné provenant du *Macacus cynomolgus* n° 37, mort d'encéphalite. Aucune réaction. Il s'agit donc d'un animal s'étant montré réfractaire non seulement à l'égard du germe ayant subi des passages multiples sur le lapin, mais aussi vis-à-vis d'un virus ayant déjà conféré la maladie à un simien de la même espèce.

Saigné le 19 avril. Mélange à parties égales de virus fixe, filtré sur papier,

(1) NETTER et LEVADITI. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1910, 9 avril et 21 mai.

et de sérum du *Macacus* n° 76. Contact pendant deux heures à 37° et durant la nuit à la glacière. Le 23 mars on inocule le mélange, à la dose de 0 c. c. 2, dans le cerveau de *lapin* n° 47 A ; un autre lapin, servant comme témoin, reçoit un mélange de virus et de sérum de *lapin* neuf.

Le lapin témoin meurt d'encéphalite le *cinquième jour*; le *lapin* n° 47 A succombe également le *cinquième jour*.

Le sérum d'un singe naturellement réfractaire à l'égard du virus de l'encéphalite ne neutralise pas in vitro ce virus.

2^e SÉRUM DE LAPINS VACCINÉS

EXPÉRIENCE I. — Le 6 mai, on se sert du sérum du *lapin* n° 84 (V. Expérience n° II, page...), saigné le 5 mai. Même disposition expérimentale que précédemment. Le mélange est inoculé par voie intra-oculaire au *lapin* n° 93 A et, par voie intracérébrale, au *lapin* n° 89 A. Un mélange témoin, fait avec du sérum de *lapin normal*, est injecté de la même manière à deux lapins n° 95 A (œil) et n° 90 A (cerveau).

Les deux lapins témoins meurent d'encéphalite, le premier le *dixième jour*, le second le *sixième jour*. Quant aux animaux ayant reçu le mélange de virus et de sérum de vacciné, le premier (œil) succombe le *onzième jour*, le second (cerveau) meurt le *sixième jour*. Donc, aucune différence d'avec les témoins.

Une *seconde expérience* analogue à la précédente, dans laquelle nous nous sommes servi du sérum du même *lapin* n° 84, saigné plus tard (le 10 juin), et d'un autre animal vacciné avec du virus vivant (n° 43 C), a fourni un résultat identique.

Nous conclurons de ces recherches que, *contrairement à ce qui a lieu dans la poliomyélite, le sérum des lapins rendus artificiellement réfractaires à l'égard de l'inoculation intra-oculaire du virus de l'encéphalite ne possède pas des propriétés neutralisantes à l'égard de ce virus. Agit-il préventivement ?*

EXPÉRIENCE I. — a) *Injection simultanée de virus et de sérum dans le cerveau.* Le *lapin* n° 83 A reçoit, dans l'hémisphère droit, 0 c. c. 1 de virus fixe, et dans l'hémisphère gauche, 0 c. c. 2 de sérum du *lapin* vacciné 84. Il meurt d'encéphalite le *septième jour*.

b) *Injection de sérum dans les veines.* Le *lapin* n° 84 A reçoit 0 c. c. 2 de virus dans la chambre antérieure de l'œil et 2 cent. cubes du même sérum dans les veines. Il meurt d'encéphalite le *neuvième jour*. Le *lapin* n° 85 A est infecté par voie oculaire le 5 mai et reçoit 5 cent. cubes du même sérum, *cinq jours après l'infection*. Il succombe d'encéphalite le *neuvième jour*. Deux témoins, qui n'ont pas été traités, meurent également le *neuvième jour*.

L'ensemble de ces recherches permet de conclure :

1^o Que le sérum des animaux naturellement réfractaires (*certaines singes*) ne neutralise pas in vitro le virus de l'encéphalite;

2^o Que le sérum des lapins vaccinés, qui résistent à l'ino-

culation intra-oculaire du germe, est dépourvu de propriétés neutralisantes in vitro ;

3^e Que le sérum des mêmes lapins ne possède pas de propriétés préventives (injection simultanée de virus et de sérum ou inoculation du sérum pendant la période d'incubation).

Il en résulte que l'état réfractaire naturel ou acquis ne dépend pas du pouvoir microbicide du sérum, puisque celui-ci se montre incapable de neutraliser le virus fixe et d'agir préventivement.

Tout se passe donc comme si, dans l'encéphalite, soit par suite de la sensibilité particulièrement accusée de l'espèce animale sur laquelle on expérimente, soit à cause des propriétés spéciales du virus, la vaccination active et passive n'était réalisable que difficilement.

3^e SÉRUMS HUMAINS.

A la suite des essais de Levaditi et Landsteiner sur le pouvoir neutralisant du sérum des singes rendus réfractaires à l'égard du virus de la poliomyélite, Levaditi et Netter (1) ont entrepris des expériences analogues avec des sérum humains. Ces auteurs ont recherché si le sérum des sujets ayant eu, à un moment donné, une attaque de poliomyélite, jouissait de qualités bactéricides à l'égard du virus de la paralysie infantile expérimentale. Leurs tentatives ont abouti à des résultats pleinement satisfaisants, et la méthode est entrée dans le domaine de la pratique : on a recours à elle pour établir un diagnostic rétrospectif de la maladie de Heine-Medin.

Il était intéressant de répéter ces expériences avec le virus de l'encéphalite. Nous en avons réalisé un certain nombre (2), dont voici quelques exemples :

EXPÉRIENCE I. — On emploie les sérum provenant des malades suivants :

1^e *Convalescent d'encéphalite.* Début de la maladie remontant à *trois mois*, convalescent depuis *un mois* ;

2^e *Encéphalite myoclonique.* Début de l'infection il y a *deux mois*, convalescent depuis *un mois* ;

3^e *Encéphalite myoclonique et léthargique.* Début remontant à *deux mois*, convalescent depuis *trois semaines*.

(1) NETTER et LEVADITI. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1910, 9 avril et 21 mai.

(2) LEVADITI et HARVIER. *Loc. cit.*

Le 15 mars, on dispose l'expérience comme précédemment avec ces trois sérum, et, en plus, un *sérum humain normal*, pris comme témoin. L'injection des mélanges est faite dans le *cerveau*.

<i>Lapin n° 10 C</i>	<i>Sérum spécifique n° 1 : Meurent d'encéphalite le sixième jour.</i>
<i>Lapin n° 9 C</i>	
<i>Lapin n° 11 C :</i>	— n° 2 : — le <i>septième jour</i> .
<i>Lapin n° 13 C :</i>	— n° 3 : — le <i>septième jour</i> .
<i>Lapin n° 14 C</i>	<i>Meurt d'encéphalite le quinzième jour</i>
<i>Lapin n° 29 M</i>	

Donc, aucune action neutralisante. A remarquer la durée plus longue de la période d'incubation chez les animaux ayant reçu le mélange de virus et de *sérum normal* (huit et quinze jours).

EXPÉRIENCE II. — On se sert du sérum provenant du malade suivant :
1^o Encéphalite myoclonique. Début en décembre 1919, convalescent depuis *quatre mois*.

Le 6 mai, on dispose l'expérience comme précédemment, avec cette différence que le mélange de sérum et de virus, au lieu d'être injecté dans le *cerveau*, est inoculé dans la *chambre antérieure de l'œil*.

Lapin n° 91 A, *sérum spécifique n° 1*, meurt d'encéphalite le *onzième jour*.

Lapin n° 92 A, *sérum humain normal*, survit.

Aucune action empêche manifeste ; au contraire, le seul animal qui survit est celui qui reçoit le mélange de virus et de *sérum normal*.

Dans une troisième expérience, nous nous sommes servi d'un sérum provenant d'un cas d'*encéphalite myoclonique*, convalescent depuis *trois mois*. Le résultat que nous avons enregistré fut totalement *négatif*.

Enfin, dans un *quatrième essai*, fait avec un sérum provenant d'un sujet dont l'encéphalite avait évolué *plus d'un an auparavant*, nous avons constaté une action neutralisante manifeste.

OBS. : Mad. Sub... atteint d'*encéphalite à forme léthargique* en octobre 1918, convalescent depuis *dix-sept mois*.

Le mélange de virus et de sérum, conservé pendant deux heures à 37° et vingt heures à la glacière, est injecté dans la *chambre antérieure de l'œil*.

Lapin n° 17 B, *sérum spécifique*, survit.

Lapin n° 16 B, *sérum normal*, meurt d'*encéphalite le onzième jour*.

En résumé, nous avons essayé les propriétés neutralisantes de *six sérum* provenant de sujets atteints d'*encéphalite léthargique* et *myoclonique*, dont la convalescence datait de *trois semaines, un mois, trois mois, un mois et dix-sept mois*. Tous ces sérum, sauf un (*Sub...*), se sont montrés inactifs. *Le seul malade nous ayant fourni un sérum capable de détruire les propriétés pathogènes du germe in vitro est un sujet guéri d'une atteinte d'*encéphalite léthargique depuis plus d'un an*.*

Au contraire, il nous a semblé que dans la plupart des cas le sérum des convalescents, dont l'infection était de date relativement récente, favorisait l'infection expérimentale, au lieu de la retarder, comme l'indiquent la survie ou le retard manifeste de l'élosion de la maladie, chez les lapins ayant reçu le mélange de virus et de sérum humain normal.

Il y a donc lieu de conclure de ces essais préliminaires :

1^o Que, dans la grande majorité des cas, le sérum des convalescents d'encéphalite léthargique ou myoclonique est dépourvu des propriétés microbicides, dans les conditions où le sérum des convalescents de poliomylérite neutralise parfaitement le virus de la maladie de Heine-Medin ;

2^o Il semblerait que ce pouvoir microbicide n'apparaisse dans le sérum que chez les sujets dont la maladie est guérie depuis fort longtemps (plus d'un an, dans notre observation) ;

3^o Que le sérum des convalescents d'une encéphalite relativement récente (trois semaines à quatre mois), au lieu de détruire *in vitro* le microbe, favorise son développement chez les animaux d'expérience.

Des recherches complémentaires sont nécessaires ; nous nous proposons de les réaliser, dès que nous aurons de nouveaux matériaux d'étude entre les mains. Toutefois, les résultats déjà enregistrés sont assez concordants pour permettre de formuler l'hypothèse suivante :

Parmi les sujets humains soumis à la contagion par le germe de l'encéphalite, beaucoup ne contractent pas la maladie. Ce sont probablement ceux qui jouissent d'une immunité naturelle, due à des conditions locales et générales (humorales). Les conditions locales sont représentées par la résistance qu'oppose la muqueuse naso-pharyngée normale à la pénétration du virus dans l'organisme et les conditions générales, humorales, par un certain pouvoir neutralisant du sérum. Lorsque la barrière nasale est supprimée, par le fait d'une inflammation banale, et quand le pouvoir bactéricide normal du sérum baisse, le germe réussit à s'implanter dans l'organisme et à envahir le système nerveux central. De là cette espèce de sensibilisation que l'on constate chez les encéphalitiques pendant l'évolution de leur maladie, ou au cours de leur convalescence, et qui se traduit par l'action favorisante de leur sérum sanguin. Ce n'est

que longtemps après que l'immunité se déclare et qu'elle peut être décelée par une neutralisation sérique du virus.

S'il est vrai que l'immunité chez l'homme se développe aussi lentement et aussi difficilement que chez le lapin, il est à prévoir que les récidives doivent être fréquentes au cours de la maladie de v. Economo. Or, c'est ce que la clinique nous enseigne. Netter (1) a attiré l'attention sur la fréquence de ces rechutes et, avant toute expérimentation, prévu l'absence de propriétés neutralisantes dans le sérum des convalescents récents. Nous venons de voir que nos expériences vérifient amplement cette prévision.

X. — Rapports entre l'encéphalite et la poliomyélite.

L'encéphalite léthargique et la poliomyélite épidémique, de même que la rage, appartiennent au même groupe de maladies infectieuses à virus filtrant, jouissant d'une affinité élective pour le système nerveux. Les relations entre les deux premières affections sont plus intimes qu'entre elles et la rage. Elles se transmettent par la même voie du naso-pharynx ; leur propagation paraît assurée par les formes frustes et les porteurs de germes ; même localisation du microbe dans le système nerveux central ; même virulence des mucosités naso-pharyngées. L'analogie entre la maladie de Heine-Medin et celle de v. Economo est si intime, que l'étude expérimentale de cette dernière a été calquée, pour ainsi dire, point par point sur celle de la poliomyélite. Et cependant des différences fondamentales entre les deux affections nous autorisent à les considérer comme étant dues chacune à un germe spécifique. Ces différences sont d'ordre clinique, anatomo-pathologique et expérimental. Les voici :

1^o Au point de vue *clinique*, tous les observateurs sont d'accord pour établir une distinction nette entre leur symptomatologie, leur évolution, les séquelles qui persistent après la guérison. Nous ne pouvons insister ici sur ces caractères cliniques spéciaux, ce serait sortir du cadre de ce travail.

2^o Au point de vue *anatomo-pathologique* : la poliomyélite

(1) A. NETTER. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 6 avril 1920, p. 333.

s'attaque principalement à la moelle épinière, l'encéphalite lèse avec prédisposition le mésocéphale et parfois l'écorce cérébrale. Il est vrai que l'on a décrit des formes encéphalitiques de la maladie de Heine-Medin, comme on a observé des lésions médullaires discrètes dans celle de v. Economo (Harvier et Levaditi), mais ce ne sont là qu'exception, qui n'enlèvent rien à la localisation élective des deux germes. D'ailleurs, les réactions cellulaires du liquide céphalo-rachidien (1) ne sont pas les mêmes dans les deux affections.

Même différence au point de vue des lésions histologiques. Dans la *poliomyélite*, tant humaine qu'expérimentale, le processus a une allure aiguë et se distingue par des altérations graves et profondes des neurones moteurs et sensitifs de la moelle. Il s'agit d'un processus de *neuronolyse* et de *neurophagie* dont voici le mécanisme, tel qu'il a été conçu par l'un de nous, en collaboration avec Landsteiner (2) :

« Le fait que les cellules nerveuses offrent des altérations dégénératives à un moment où les infiltrations périvasculaires sont relativement peu prononcées, montre que *le virus* (ou les produits toxiques qu'il élabore) *agit primitivement sur ces cellules, et que la dégénérescence des neurones n'est pas sous la dépendance des lésions vasculaires*. On ne saurait non plus attribuer avec certitude les altérations des vaisseaux et des méninges à la désintégration primitive des cellules nerveuses, le virus pouvant engendrer lui-même directement ces altérations. Le microbe de la poliomyélite envahit le système nerveux en suivant les espaces lymphatiques qui entourent les vaisseaux sanguins. Arrivé dans la substance grise, le parasite s'attaque aux cellules nerveuses, pénètre dans leur protoplasma et y pullule. La pullulation du virus, et peut-être aussi la sécrétion de quelque toxine, amène, d'une part, la dégénérescence primitive du neurone, et, d'autre part, une réaction inflammatoire autour de ce neurone, réaction constituée par des polynucléaires et des mononucléaires. Les leucocytes, sous l'action nécrosante du microbe (ou de ses sécrétions), dégénèrent à leur tour, et cette première phase du processus aboutit ainsi à une masse de

(1) Voir le travail de CASTAIGNE et CATHALA. *Journal médical français*, n° 3, 9, p. 124.

(2) LEVADITI et LANDSTEINER. *Loc. cit.*, p. 843.

détritus destinée à être résorbée. Il est possible que les polynucléaires, en se détruisant, mettent en liberté quelque ferment protéolytique, lequel, agissant sur ces détritus, les dissout en partie. Quoi qu'il en soit, ce sont les éléments mononucléaires, macrophages de Metchnikoff ou polyblastes de Wickman, qui assurent, par voie de phagocytose, la résorption définitive de ce qui avait été la cellule nerveuse. *La réaction polynucléaire est donc une réaction d'infection, liée à l'envahissement du neurone par le virus, tandis que la résorption des produits résultant de la nécrobiose est l'œuvre des macrophages.* »

Dans l'encéphalite humaine, ce sont les altérations méningées et vasculaires qui prédominent de beaucoup, au point qu'on peut considérer, comme caractéristiques de la maladie, les manchons périvasculaires à lymphocytes, à gros mononucléaires et à plasmazellen. Non pas que ces manchons soient l'apanage exclusif de l'encéphalite (on les trouve également dans la *maladie du sommeil* et dans la *paralysie générale*), mais ils sont plus développés dans l'affection de v. Economo que partout ailleurs. Par contre, les lésions cellulaires proprement dites passent au second plan. La neuronolyse et la neuro-nophagie sont discrètes ou absentes dans tout le mésocéphale, sauf en une zone bien déterminée, le *locus niger*, comme l'ont prouvé dès le début, P. Marie et Tretiakoff (1), et encore pas dans tous les cas. Mais même à ce niveau, la neuronophagie n'offre pas le même aspect que dans la poliomyélite. L'envahissement de la cellule nerveuse préalablement dégénérée par les polynucléaires, si intense dans la poliomyélite, est presque totalement absent dans l'encéphalite. Ce sont les mononucléaires qui jouent ici le principal rôle, en tant qu'éléments chargés de nettoyer le terrain et d'assurer la résorption des débris cellulaires, pigment et autres. On a l'impression que dans la maladie de v. Economo, les mononucléaires interviennent seuls, à l'exclusion des polynucléaires, dans le processus neuronophagique. En somme, lésions à caractères aigus, nettement infectieux dans la paralysie infantile, altérations à allure plus chronique dans l'encéphalite. Celle-ci ne revêt d'ailleurs un aspect manifestement infectieux aigu, au point

(1) P. MARIE et TRETIAKOFF. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 24 mai 1918, p. 475.

de vue histo-pathologique, que chez *les animaux d'expérience*, lapins, cobaye ou singe, et c'est sur ce terrain que les deux affections se rapprochent le plus (encéphalite parenchymateuse à polynucléaires, myélite aiguë, avec neuronophagie à leucocytes neutrophiles dans la maladie de Heine-Medin).

Au point de vue *expérimental*, nous avons insisté au cours de ce mémoire sur les dissemblances révélées par l'expérimentation entre les deux affections. Elles consistent surtout dans la *réceptivité inégale des diverses espèces animales à l'égard des deux virus* et dans les particularités de l'immunité ainsi que les propriétés du sérum. Nous avons vu en effet que le germe de la poliomyélite est pathogène pour le singe et peu ou pas actif pour le lapin et le cobaye. Le virus de l'encéphalite, au contraire, n'est presque pas offensif pour les simiens inférieurs, cependant qu'il s'adapte au lapin, au point qu'il est capable de se transformer en un virus fixe, à virulence constante. L'expérience nous enseigne, d'autre part, que l'immunité active, facile à réaliser artificiellement avec le germe de la maladie de Heine-Medin, est non seulement lente à apparaître et constamment partielle, jamais absolue, dans l'encéphalite, mais encore qu'elle ne s'accompagne pas de qualités microbicides du sérum, comme dans la paralysie infantile humaine ou expérimentale.

Ces données suffiraient pour établir une séparation nette entre les deux processus infectieux. Nous avons cru, néanmoins, utile d'entreprendre quelques essais d'immunité croisée, pour marquer mieux encore leur différenciation.

a) *Le virus de l'encéphalite vaccine-t-il contre celui de la poliomyélite?*

EXPÉRIENCE I. — Le *Macacus cynomolgus* n° 41 reçoit, le 17, le 23 et le 29 mars, 4-6 et 6 cent. cubes de *virus encéphalitique frais*. Le 10 avril, il est inoculé dans le cerveau avec du virus de poliomyélite, conservé dans de la glycérine. Le *cinquième jour* tremblements généralisés et paralysie faciale. Mort de poliomyélite typique le 19 avril.

Le virus de l'encéphalite ne vaccine donc pas le singe contre le germe de la poliomyélite.

b) *Le virus de la paralysie infantile vaccine-t-il le lapin contre celui de l'encéphalite?*

Deux *lapins* n°s 36 A et 37 A reçoivent sous la peau, le 20 et le 26 avril,

5 cent. cubes d'émulsion virulente de moelle de singe poliomylétique. Le 5 mars, ces animaux sont éprouvés par voie cérébrale avec une émulsion de virus d'encéphalite. Ils succombent tous deux le 9 et le 10 mai (*le quatrième et le cinquième jour*), en présentant des lésions très intenses d'encéphalite.

Ces expériences, démontrant l'absence de toute immunité croisée entre le virus de l'encéphalite léthargique et celui de la poliomylétite, mettent en lumière la nature différente de ces deux virus.

XI. — Identité de nature entre certaines chorées graves fébriles et l'encéphalite épidémique. Virus atténus.

La question des rapports entre la chorée et l'encéphalite aiguë épidémique a été posée par Carnot et Gardin (1), à la Société médicale des Hôpitaux, en janvier 1910. Des auteurs, tels que Ardin-Delteil (2) et Reynaud, Lereboullet et Mouzon (3), Claude, Rose et Piédelièvre (4), Souques (5), ont relaté à la même Société des observations où la chorée fut accompagnée ou suivie de symptômes d'encéphalite pendant l'épidémie récente de Paris et ses environs.

Nous avons rapporté une observation analogue (6) et démontré expérimentalement que la chorée aiguë fébrile, à évolution rapide, indépendante de tout autre manifestation d'encéphalite, était due au virus de la maladie de v. Economo.

Il s'agissait d'une jeune fille de vingt-trois ans, atteinte un mois auparavant de fièvre et d'angine passagères. Les mouvements choréiques apparaissent ensuite d'emblée très intenses et généralisés. Cette chorée vraie, fébrile, accompagnée de lymphocytose céphalo-rachidienne, était accompagnée d'erythème purpurique et d'une chute considérable de la tension artérielle, c'est-à-dire d'un *syndrome d'erythème grave*. La mort survint trois jours après l'entrée de la malade à l'hôpital, six à huit jours après le début, difficile à préciser, des accidents.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES CENTRES NERVEUX. — *Ecorce cérébrale.* Pas de méningite appréciable, ni d'hémorragies méningées. Les cellules nerveuses de l'écorce sont intactes. Rien à noter, en dehors de légères dilatations vasculaires de la substance grise.

Noyaux centraux. Légère infiltration périvasculaire de type lymphocytaire assez discrète.

Isthme de l'encéphale. Au niveau des pédoncules, de la protubérance et du

(1 à 5) *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séances des 30 janvier, 5 mars, 12 mars, 23 avril et 1^{er} mai 1920.

(6) HARVIER et LEVADITI. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp.*, séance du 7 mai 1920.

bulbe, par contre, les lésions sont intenses et caractéristiques. On note : 1^o une *dilatation vasculaire* considérable, surtout dans la région pédonculaire. La plupart des vaisseaux sont distendus, gorgés de globules rouges. Dans certains vaisseaux plus volumineux, on constate une *thrombose leucocytaire* constituée par des polynucléaires et du pigment sanguin ;

2^o *De petites hémorragies* en dehors des vaisseaux, en pleine substance grise ;

3^o *Des manchons périvasculaires* très intenses constitués par une accumulation d'éléments mononucléés dans la gaine de nombreux vaisseaux ;

4^o *De petits foyers d'infiltration lymphocytaire* dans la substance grise, autour des cellules nerveuses. Celles-ci ne sont pas altérées; pas de figure de neuronophagie.

Moelle. Les cellules des cornes antérieures sont intactes. On constate seulement de *petits foyers hémorragiques* et une *légère réaction périvasculaire* (à lymphocytes et à plasmazellen) dans les cornes antérieures et même dans la substance blanche, au voisinage des septa.

Les lésions histologiques, en somme, ne diffèrent de celles que nous avons observées dans un cas d'encéphalite à forme léthargique précédemment étudié que par les dilatations de vaisseaux et les thromboses leucocytaires intravasculaires.

EXPÉRIMENTATION. — Le 16 mars, on prélève aseptiquement des fragments de substance grise au niveau des noyaux centraux, des pédoncules, de la région bulbo-protubérante et des fragments de moelle à différents niveaux, qui sont triturés d'abord, puis émulsionnés dans l'eau salée physiologique.

L'émulsion est inoculée à la dose de 0 c. c. 2 dans le cerveau de deux lapins (*lapins* n° 82 et 85). Le *lapin* n° 82 n'a présenté aucun trouble. Le *lapin* n° 85, malade dès le 21, est mort le 25 mars, soit neuf jours après l'inoculation. Les cultures du cerveau restent stériles. L'examen histologique des centres nerveux montre : 1^o au niveau du *cerveau*, une méningite intense à mononucléaires, avec hyperémie, des vaisseaux et accumulation de lymphocytes à leur périphérie, sans encéphalite corticale proprement dite; 2^o au niveau du *mésocéphale*, des manchons périvasculaires à mononucléaires et des lésions d'encéphalite en foyer.

Une émulsion des centres nerveux de *lapin* n° 85 est inoculée le 25 mars aux *lapins* n°s 39 et 38. Le *lapin* n° 39 n'a présenté aucun trouble apparent; réinoculé le 12 avril avec du virus de passage, il meurt d'encéphalite *cinq jours* après. Le *lapin* n° 38 est mort le *treizième jour*; l'examen histologique des centres nerveux n'a montré que des lésions méningées minimes, avec accumulation de mononucléaires autour de certains vaisseaux. Le cerveau de ce dernier animal sert à pratiquer un *troisième passage*, qui donne encore un résultat positif, après une incubation de *treize jours*, avec des altérations cérébrales et méningées légères, mais incontestables. Enfin, un *quatrième passage* (inoculation par la voie sphénoïdale) a provoqué la mort de l'animal le *quinzième jour*.

Il résulte de ces constatations que l'injection au lapin d'une émulsion des centres nerveux de ce cas de chorée fébrile a conféré une encéphalite transmissible en série (quatre passages successifs), ayant ceci de particulier, que les lésions engendrées étaient moins accentuées que celles provoquées par notre

virus fixe, et que l'incubation était sensiblement plus longue que celle observée ordinairement chez les animaux inoculés avec ce virus. Ces données prouvent :

1^o Que certaines chorées fébriles aiguës sont déterminées par le virus de l'encéphalite léthargique;

2^o Que par analogie avec ce qui a lieu dans la paralysie infantile épidémique, il existe des virus encéphalitiques de virulence inégale.

Celui qui provient de notre cas de chorée se distingue par son activité pathogène relativement peu marquée pour le lapin, et par l'impossibilité où nous nous sommes trouvés de le transformer, par des passages répétés, en un virus aussi actif que notre virus fixe.

XII. — Tentatives de culture.

Strauss, Hirshfeld et Lœwe (1) affirment avoir cultivé le virus de l'encéphalite en se servant de la méthode de Noguchi. Le germe cultivé se présente sous la forme de corpuscules ((*globoïd bodies*) assez facilement colorables et conserve sa virulence pour le lapin.

En collaboration avec M. Lefèvre, nous avons entrepris de nombreuses tentatives de culture d'après la même méthode, sans succès jusqu'à présent (2). Par contre nous avons réussi à conserver la virulence des microbes à 37°, en symbiose avec des cellules cultivées *in vitro* (3).

EXPÉRIENCE I. — Des fragments de *testicule* de lapin contenant du virus actif sont cultivés d'après la méthode de Carrel, dans du plasma de lapin (boîtes de Gabritchewsky), le 20 mai. Développement cellulaire intense (rosaces de cellules conjonctives fusiformes) le 25 mai. Passage dans du plasma frais, en ajoutant des fragments de testicule neuf et essai de virulence : *lapin n° 59 B-39 O* meurt d'encéphalite le *septième jour*.

Le 29 mai, nouveau passage et nouvel essai de virulence : *lapin n° 46 B-46 O* meurt le *quatrième jour*, avec des lésions minimes d'encéphalite.

(1) STRAUSS, HIRSHFELD et LŒWE. *Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 4 oct. 1919.

(2) Le virus se conserve à 37° dans le milieu de Noguchi pendant sept à huit jours.

(3) Quelques essais préliminaires nous ont montré que le virus de l'encéphalite peut conserver sa virulence dans des *sacs en collodion*, placés dans le péritoine des lapins.

Le 5 juin, nouveau passage. Essai de virulence: *lapin n° 70 B-70 O* succombe le quatrième jour d'encéphalite (passage positif).

Le 10 juin, la culture cellulaire s'arrête. L'essai de virulence reste négatif.

Cette expérience montre que le germe de l'encéphalite peut vivre *in vitro* à 37°, en symbiose avec les éléments conjonctifs du testicule, aussi longtemps que ces cellules conservent leur vitalité et se multiplient (quinze jours dans nos essais). Encore une analogie entre ce germe et ceux de la poliomyélite et de la rage (1), que l'un de nous a pu entretenir vivants dans les mêmes conditions.

* * *

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° *Le virus de l'encéphalite léthargique est pathogène pour le lapin et le cobaye et peu ou pas virulent pour le singe;*

2° *Les lésions qu'il engendre chez les animaux sensibles, ainsi que les symptômes de la maladie expérimentale, sont, à peu de chose près, les mêmes que chez l'homme;*

3° *L'agent de la maladie est un virus filtrant, qui se conserve dans la glycérine, se détruit à 56°, est tué par un contact prolongé avec l'acide phénique au 100° et garde sa virulence pendant quarante-huit heures au moins après la mort des animaux;*

4° *La maladie peut être transmise au lapin par la voie crânienne, la voie oculaire et par la voie des nerfs périphériques. Le virus est inoffensif, si on l'injecte sous la peau, dans les veines, dans le péritoïne, dans la trachée, dans le tube digestif ou dans le parenchyme de la glande salivaire. Il confère l'encéphalite, lorsqu'on l'injecte dans le testicule, où il se conserve au moins pendant dix-sept jours;*

5° *La muqueuse nasale intacte s'oppose à sa pénétration dans l'organisme. Le virus ne réussit à la franchir que si elle est préalablement lésée et enflammée. Il suit alors, très probablement, la voie ascendante des nerfs olfactifs, pour atteindre le cerveau,*

(1) LEVADITI. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1914, **159**, p. 284; *C. R. de la Soc. de Biol.*, **25**, p. 505.

de même qu'il chemine en sens inverse le long de la voie du nerf optique pour infecter la rétine ;

6° Le germe existe dans la masse cérébrale et la moelle épinière, tout en étant absent dans les humeurs (sang, liquide céphalo-rachidien) et les organes, y compris la glande salivaire. Il s'élimine par les sécrétions naso-pharyngées (Strauss et ses collaborateurs), très probablement à la faveur d'une inflammation de cette muqueuse et en suivant la voie descendante des nerfs olfactifs ;

7° La propagation épidémique de la maladie de v. Economo, s'effectue par la voie naso-pharyngée. Les cas frustes et très probablement les porteurs de germes assurent au premier chef cette propagation ;

8° Il n'y a pas de guérison spontanée de la maladie expérimentale, par conséquent pas d'état réfractaire consécutif. L'immunité peut être créée artificiellement à l'aide de la vaccination par des vaccins vivants ou morts ; elle n'est pas absolue, mais assez manifeste pour qu'elle puisse être étudiée :

9° Le sérum des animaux vaccinés n'est pas doué de propriétés microbicides in vitro, ni de qualités préventives ;

10° Il en est de même du sérum des convalescents d'encéphalite, à moins que la convalescence ne soit de très longue date ;

11° L'histologie pathologique et l'expérimentation démontrent la différence qu'il y a lieu d'établir entre le virus de l'encéphalite et celui de la poliomérite. Il n'y a pas d'immunité croisée entre les deux affections ;

12° Certaines chorées aigues fébriles, observées pendant l'épidémie récente d'encéphalite, sont dues au virus de la maladie de v. Economo ;

13° Il existe des variétés atténuerées de ce virus ;

14° Le germe peut être entretenu vivant pendant assez long-temps en symbiose avec les éléments cellulaires cultivés in vitro.

LÉGÉNDES DES PLANCHES

PLANCHE XVIII.

FIG. 1. — *Coupe de protubérance. Encéphalite léthargique.* Coloration au bleu polychrome-éosine-orange. Gross. 100/1, *v*, vaisseau entouré d'un manchon périvasculaire; *c* et *e*, cellules nerveuses entourées de mononucléaires.

FIG. 2. — *Coupe de protubérance. Encéphalite léthargique (cas J..., v. obs. I).* Coloration à l'hématine-éosine-orange. Gross. 540/1. *v*, vaisseau, contenant des hématies *h* et des leucocytes chargés de pigment; *m*, manchon périvasculaire constitué par des lymphocytes *l* (1), de rares polynucléaires *po* et des mononucléaires *mo*; *p*, paroi vasculaire; *n*, tissu nerveux.

FIG. 3. — *Coupe intéressant le Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Coloration à l'hématine-éosine-orange. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse rétractée, avec *n*, noyau altéré et *p*, pigment; *h*, hématie; *m*, mononucléaires ayant phagocyté le pigment des cellules nerveuses (*neuronophagie*); *pl*. plasmazellen; *v*, vaisseau capillaire dont la paroi contient du pigment et qui renferme un polynucléaire.

FIG. 4. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Coloration au bleu polychrome-éosine-orange. Gross 950/1. *c*, cellule nerveuse, avec *p*, pigment et *n*, noyau altéré et périphérique; *pa*, plasmazelle, érodant le protoplasma de la cellule nerveuse et y creusant une encoche *e*; *l*, lymphocyte; *cv*, cellule vacuolaire.

FIG. 5. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (même observation).* Coloration au bleu polychrome-éosine-orange. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse phagocytée par des mononucléaires *p*, *m*, contenant du pigment ayant appartenu à cette cellule.

FIG. 6. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (même observation, même coloration).* Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse, avec *p*, pigment; *g*, granulations basophiles; cette cellule est érodée en *e*, par la pénétration de *l*, lymphocyte et *m*, mononucléaire à protoplasma clair.

FIG. 7. — *Locus NIGER. Encéphalite léthargique (même observation, même coloration).* Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse à aspect normal, avec *p*, pigment et *n*, noyau.

FIG. 8. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Même coloration. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse avec *p*, granulations basophiles. Cette cellule est en voie d'être phagocytée par les nombreux mononucléaires qui l'entourent (*l*).

FIG. 9. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (obs. II).* Même coloration. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse, avec *p*, pigment. Un gros mononucléaire *m*, et un lymphocyte *l*, ont pénétré à l'intérieur du protoplasma cellulaire. Le mononucléaire y a creusé une vacuole *v*; *cs*, cellule satellite renfermant du pigment *p* ayant appartenu à la cellule nerveuse.

(1) Le renvoi *l* en haut de la figure doit être supprimé.

FIG. 10. — *Coupe d'écorce cérébrale. Circonvolution de Broca. Encéphalite léthargique avec aphasicie (cas H..., v. obs. IV).* Coloration à l'hématine-éosine-orange. Gross. 750/1. *v*, vaisseau sanguin, avec *h*, hématies et *ln*, leucocyte polynucléaire. Ce vaisseau est entouré d'un manchon constitué par de grosses cellules vacuolaires et de rares lymphocytes *l* et mononucléaire, *gm*.

FIG. 11. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Coloration au bleu polychrome-éosine-orange. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse, avec *p*, pigment et *g*, granulations basophiles; en bas, accumulation d'éléments mononucléaires à la périphérie de la cellule.

FIG. 12. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Même coloration. Gross. 950/1. *c*, reste oxyophile de cellule nerveuse; *p*, plasmazelle et *l*, lymphocyte; *cs*, cellule satellite.

FIG. 13. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (mêmes cas, coloration et grossissement).* *c*, reste oxyophile de cellule nerveuse, contenant encore du pigment *p*; *mp*, mononucléaire ayant phagocyté le pigment de la cellule nerveuse; *cs*, mononucléaire contenant des grains de pigment dans une vacuole; *pc*, pigment dans un débris de protoplasma; *po*, polynucléaire ayant phagocyté du pigment.

PLANCHE XIX.

FIG. 1. — *Coupe de cerveau du lapin 34-34 M.* Coloration à l'hématine-éosine. Gross. 100/1. *v*, vaisseaux sanguins entourés de manchons péri-vasculaires; *c*, encéphalite parenchymateuse à polynucléaires.

FIG. 2. — *Coupe de cerveau du Macacus cynomolgus, n° 57.* Mêmes coloration et grossissement. *m*, méningite à lymphocyte et à gros mononucléaires; *v*, vaisseau méningé; *e*, foyers d'encéphalite parenchymateuse.

FIG. 3. — *Neuronophagie au niveau du Locus NIGER. Encéphalite léthargique (cas G..., v. obs. II).* Coloration au bleu polychrome-éosine-orange. Gross. 950/1. *c*, cellule nerveuse, avec *p*, pigment, *n* et *ne*, noyaux de cellules mononucléaires ayant pénétré dans le protoplasma de la cellule nerveuse; *cs*, cellules satellites; *v*, vaisseau sanguin.

FIG. 4. — *Coupe de cerveau du lapin 34-34 M (v. fig. I).* Coloration à l'hématine-éosine-orange. Gross. 550/1. *v*, vaisseau sanguin de l'écorce cérébrale, contenant des hématies, des lymphocytes et de nombreux polynucléaires (*p*). Ce vaisseau est entouré d'un manchon constitué par des lymphocytes, des plasmazellen et des mononucléaires; *e*, endothélium vasculaire; *v*, artériole aplatie, entourée de manchon périvasculaire à lymphocytes (*l*) et à rares polynucléaires contenant des granulations (*po*); *pom*, polynucléaires pseudo-éosinophiles en pleine substance grise.

FIG. 5. — *Coupe de cerveau du cobaye 28-C.* Même coloration. Gross. 560/1. *v*, vaisseau sanguin, avec *pa*, paroi vasculaire et *h*, hématies; *p*, foyer d'encéphalite parenchymateuse constitué par des polynucléaires à granulations pseudo-éosinophiles *p*, et par des polynucléaires en état de cytolysé avancée (*pv*, *n*).

FIG. 6. — *Coupe de cerveau du lapin 34 M (v. fig. 1).* Même coloration. Gross. 550/1. *v*, vaisseau sanguin avec *pa*, paroi vasculaire; *en*, foyer d'encéphalite au niveau de l'écorce cérébrale, constitué par des polynucléaires à granulations pseudo-éosinophiles (*pk*).

DE LA PATHOGÉNIE DU CHOLÉRA

(QUATRIÈME MÉMOIRE)

LE GASTRO-ENTÉROTROPISME DES VIBRIONS (*suite et fin*)

par le Professeur G. SANARELLI.

(Avec les planches XX et XXI.)

II

La prétendue « péritonite cholérique » des cobayes n'est qu'une gastro-entérite.

1. — LE TABLEAU BACTÉRIOLOGIQUE DU CHOLÉRA HUMAIN EST INCONSTANT ET EN DÉSACCORD AVEC LA DOCTRINE PATHOGÉNÉTIQUE DOMINANTE.

Une fois démontrée la possibilité de réaliser chez les cobayes inoculés par voie péritonéale, une constante excrétion intestinale de vibrions, il restait à étudier de plus près le mécanisme de ce phénomène afin d'en mettre en lumière la signification et l'importance dans le processus cholérique.

On ne doit pas oublier, en effet, que, malgré les innombrables contributions cliniques et expérimentales, le tableau bactériologique du choléra humain reste, aujourd'hui encore, loin d'être exempt de grosses obscurités et d'inexplicables contradictions.

Parmi celles-ci, la plus évidente est, sans doute, celle de l'absence constatée de tout rapport entre la gravité ou les formes cliniques de la maladie et la quantité de vibrions qu'on trouve présents dans les déjections des malades ou dans l'intestin des cadavres.

Des cas de choléra authentique sans vibrions dans les selles ont été signalés dès l'époque de la découverte du vibron cholérique.

Les premiers à insister sur ces résultats négatifs furent Straus et Roux (1). Mais alors on l'attribuait à des imperfections techniques ou à des causes banales. Koch lui-même avait dit que les conditions les plus favorables, pour reconnaître la présence des vibrios dans les déjections, étaient passagères.

Mais, ensuite, une quantité d'autres observateurs (Nicali et Rietsch, Pertik, Gruber, Netter, Fürbringer, Dieulafoy, Kirchner, Senator, Rumpf, Gaffky, Rumpel, Beck, Sirena et Seagliosi, etc.) ont insisté sur l'absence fréquente de vibrios dans des cas reconnus bien authentiques de choléra asiatique.

Dans une intéressante étude bactériologique exécutée sur 201 cas de choléra, survenus à Paris en 1892, Lesage et Macaigne (2) ont traité le problème de la façon la plus précise. Ils ont démontré que, tandis que de simples diarrhées peuvent donner d'abondantes cultures de vibrios, dans des cas très graves et mortels de choléra, la recherche du germe spécifique, dans les déjections, peut être absolument négative.

A une Commission chargée de faire un rapport sur le diagnostic bactériologique du choléra, Gaffky (3) déclarait, il y a quelques années, que sur six recherches infructueuses pratiquées sur des matières fécales prélevées à l'autopsie, on avait réussi quatre fois à isoler le vibron cholérique en recourant à la culture, dans de l'eau peptonée, de tout le contenu d'une anse intestinale !

La question n'est donc pas encore résolue.

Loin de là. Malgré les méthodes actuelles extrêmement perfectionnées et sensibles employées dans les laboratoires bactériologiques pour isoler les vibrios des déjections, les cas de choléra asiatique sans vibrios dans les selles sont toujours plus fréquemment signalés, dans chaque épidémie, par des bactériologistes les plus habiles et les plus consciencieux. Quelques-uns de ces cas ont été observés aussi par mon assistant Sampietro, dans le laboratoire bactériologique de Langoris, à l'occasion de l'épidémie de choléra qui a sévi parmi les troupes

(1) Exposé des recherches sur le choléra à Toulon. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1884, p. 1047.

(2) Etude bactériologique du choléra observé à l'hôpital Saint-Antoine en 1892. Ces *Annales*, 1893, 7, p. 18.

(3) Voyez : POTTEVIN, Rapport sur le diagnostic bactériologique du choléra. *Bull. de l'Office int. d'hygiène publique*, 1911, p. 2001.

italiennes dans la zone de guerre de l'Isonzo, pendant l'automne de 1915.

On a prétendu expliquer ces faits, en apparence inconciliables avec la doctrine pathogénique du choléra, admise aujourd'hui, en envisageant diverses hypothèses, comme, par exemple, celle d'après laquelle le vibrion disparaîtrait rapidement du contenu intestinal, parce qu'il serait doué d'une vitalité éphémère.

Mais ces hypothèses sont, pour la plupart, invraisemblables et indémontrables.

Un autre point, qui paraît être de jour en jour plus en opposition avec la doctrine pathogénétique de R. Koch, regarde le siège extra-intestinal des vibrios.

Encore aujourd'hui, l'opinion générale des médecins est que le contenu du canal digestif soit le siège exclusif du virus cholérique et de son action spécifique.

Mais, depuis quelque temps, les publications concernant la présence des vibrios cholériques dans les tissus et dans les organes les plus divers deviennent de plus en plus nombreuses et documentées.

Il existe sur ce sujet une littérature déjà très riche, qui va des premières constatations de Doyen (1), de Tizzoni et Cattani (2), de Babès (3), de Rekowski (4), de Girode (5), etc. aux plus récentes de Sewastianoff (6), de Diatropoff (7), de Cano et Wiener (8), et de Greig (9).

C'est un fait désormais incontestable que, à l'autopsie des

(1) Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra épidémique. *Arch. de phys. norm. et pathol.*, 1885, 6, p. 179.

(2) *Loc. cit.*, p. 200.

(3) Erfahrungen über Etiologie und Prophylaxis der Choleraepidemie der letzten Jahre, etc. *VI Internat. Congr. zu Wien*, 1887.

(4) Sur les micro-organismes dans les organes des morts cholériques. *Archives des sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, 1892, 1, p. 517.

(5) Examen de 78 cas cholériques; action du bacille virgule sur le foie et le pancréas. *Semaine médicale*, 1892, n° 52.

(6) Zur Frage des Durchringungsvermögens der R. Koch'schen Cholera-vibrionen durch die Darmwand in die Gewebe und Organe. *Zeitschr. für Hygiene*, 1910, 65, p. 127.

(7) Zur Frage über die Bacteriologie der Cholera. *Deutsche med. Woch.*, 1891, p. 691.

(8) Rapport sur l'apparition des vibrios dans les urines des cholériques. *Conseil sanit. maritime et quarantenaire d'Egypte*, 1913.

(9) The invasion of the tissues by the cholera vibrio and further observations on pneumonia in cases of cholera. *The Indian Journ. of Med. Researches*, juillet 1914, 2, p. 1.

cholériques, la recherche bactériologique décèle souvent la présence des vibrions non seulement dans le contenu intestinal, mais aussi dans le sang et dans les viscères les plus indépendants du canal digestif (cerveau, poumons, reins, muscle cardiaque, liquide cérébro-spinal, canal thoracique, urine, etc.).

Naturellement personne n'a mis en doute que le point de départ de ces vibrions était l'intestin. On a discuté seulement si leur irruption dans le sang et dans les différents organes, qui serait toujours secondaire, doit être attribuée à une particulière virulence des germes, si elle peut se produire pendant la vie ou si elle doit être plutôt attribuée à un phénomène de l'agonie ou cadavérique analogue à celui des infections secondaires produites par les microbes intestinaux banaux.

Mais, sur ce point aussi, les opinions des auteurs sont très partagées. Parmi les autres causes de désorientation, il y a aussi celle qu'a indiqué Diatropoff : la gravité ou l'étendue des altérations de la muqueuse digestive, qui, suivant les auteurs, devraient favoriser les migrations secondaires du contenu intestinal, ne sont pas du tout en relation ni avec le plus ou moins de fréquence de ces migrations, ni avec la quantité des vibrions qui, à l'autopsie, sont isolés des différents organes.

Ces problèmes, comme tant d'autres, de bactériologie cholérique qui restent encore indécis et contradictoires, rendent de plus en plus difficile toute conception satisfaisante du processus pathogénétique humain. Il faut donc insister pour demander la lumière aux expériences de laboratoire.

2. — LES VIBRIONS INTRODUITS DANS L'ORGANISME PAR LE PÉRITOINE SONT ÉLIMINÉS RÉGULIÈREMENT PAR LES VOIES DIGESTIVES.

Heureusement, j'ai trouvé dans le vibron de l'Isonzo un microbe cholérique qui se prête particulièrement bien à ce genre de recherches. Sa virulence se maintient très constante et, par suite, à la différence de certaines autres souches de vibrions, sa multiplication, assez abondante dans l'organisme animal, est rendue plus facile. Outre cela, son pouvoir toxique n'est pas excessif, son excrétion intestinale est habituellement abondante et son dosage, pour obtenir des effets déterminés dans les animaux, n'est pas compliqué.

On doit cependant ne pas oublier que, sur le résultat des injections et sur la durée de la maladie, comme sur le tableau bactériologique de l'autopsie, la plus ou moins grande résistance individuelle influe souvent plus que la dose du virus et le poids des animaux.

En faisant toutefois des expériences sur un certain nombre de cobayes, en choisissant des animaux adultes et robustes, en employant des doses appropriées, en cherchant en somme avec persévérance à obtenir des animaux qui succombent non seulement, après un processus très aigu, dans la courte période habituelle de douze à dix-huit heures, mais aussi après deux ou plusieurs jours, on réussit à obtenir tôt ou tard des résultats nettement démonstratifs.

Il est bien entendu que les cycles morbides, d'une durée exceptionnelle, suivis de mort tardive, n'obéissent à aucune règle. Ils sont l'effet du hasard, beaucoup plus que de la volonté de l'expérimentateur. L'important est de ne pas les négliger et d'en utiliser l'étude en temps opportun.

Car ce qu'a affirmé Pfeiffer n'est pas exact, à savoir que l'action pathogène du vibron cholérique est si éphémère que « la destinée des animaux injectés se décide, en règle générale, dans les vingt-quatre heures » (1), et que « l'alarmant tableau morbide, une fois surmonté pendant cette période, disparaît sans laisser de traces » (2).

Au contraire, dans les expériences sur le choléra, perdre de vue — comme cela arrive ordinairement dans beaucoup de laboratoires — les animaux qui ont survécu après vingt-quatre heures, c'est s'exposer à la perte irréparable d'un matériel qui se montre souvent extrêmement intéressant et même précieux.

On ne peut exiger que, dans les petits animaux de laboratoire se résume, dans le bref délai de quelques heures, un processus qui, chez l'homme, l'incubation comprise, exige toujours un cycle bien plus long. Ce n'est pas non plus le cas d'invoquer de prétendues analogies expérimentales avec les formes galopantes, foudroyantes, etc. du choléra humain.

(1) *Loc. cit.* (*Choleraätiologie*), p. 279.

(2) *Loc. cit.* (*Choleragift*), p. 398.

Nous verrons, en son temps, comment ces issues soudaines et foudroyantes du choléra humain ne doivent pas être attribuées à l'œuvre seule des vibrions. Elles pourraient encore moins être comparées à l'ordinaire processus morbide péritonéal que l'on obtient artificiellement chez les cobayes.

Quelques auteurs ont, en effet, prétendu voir, dans le refroidissement progressif du cobaye qui succombe en quelques heures à l'injection péritonéale de vibrions, une certaine analogie avec l'algidité cholérique de l'homme. « La maladie provoquée chez les cobayes par l'injection péritonéale de vibrions présente de telles analogies avec le *stadium algidum* du choléra humain, a écrit Pfeiffer (1), qu'il est à peine possible de douter de l'identité de la substance toxique qui détermine l'une et l'autre. »

Mais tout le monde sait que, dans le choléra humain, l'algidité constitue un syndrome bien plus complexe que celui d'un simple refroidissement du corps, accompagné de ressentiment et de météorisme abdominal. La banale hypothermie des cobayes qui meurent de « péritonite cholérique » peut, avec tous les autres symptômes concomitants qui ont été comparés à tort à ceux de l'algidité cholérique, être obtenue aussi par l'injection péritonéale ou sous-cutanée de gèrme divers. Je l'ai exactement reproduite avec le *b. typhique* (2); plus tard Klein (3) l'a obtenue avec le *B. prodigiosus* et avec le colibacille, Sobernheim (4) et Voges (5) avec le *Proteus vulgaris*, avec le *B. subtilis*, etc.

Par conséquent, ce syndrome abdominal des cobayes n'a aucun caractère de spécificité.

Les expériences que je vais rapporter peuvent se diviser en deux séries :

La première série — série C — concerne deux groupes. Le premier groupe comprend des cobayes « de comparaison », morts dans le cycle habituel de douze à dix-huit heures ; le deuxième groupe comprend des cobayes morts, irrégulièrement,

(1) *Ibidem*, p. 399.

(2) Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale. Ces *Annales* (1^{er} Mémoire), 1892, 6, p. 731.

(3) Die Anticholera-Vaccination. *Centr. für Bakter.*, 1893, 13, p. 426.

(4) Zur intraperitonealen Cholerainfection der Meerschweinchen. *Hygienische Rundschau*, 1893, 3, p. 997.

(5) Ueber die intraperitoneale Cholerainfection bei Meerschweinchen. *Zeitschr. f. Hygiene*, 1894, 17, p. 195.

dans des périodes successives, c'est-à-dire de deux à sept jours après l'injection péritonéale de vibrios.

Dans le chapitre suivant, nous nous occuperons de la deuxième série — série D — concernant un autre groupe de cobayes morts entre douze heures et douze jours, après l'injection endoveineuse de petites doses de vibrios.

Les cultures à l'autopsie ont toujours été effectuées de la façon que j'ai indiquée plus haut. Avec les ensemencements sur l'agar, qui servent plus spécialement à la constatation numérique et comparative des vibrios, j'ai l'habitude de faire aussi des cultures dans de l'eau peptonée pour vérifier leur présence et dans du bouillon lactosé (à 2 p. 100), avec du carbonate de chaux, pour vérifier rapidement, le cas échéant, la présence du colibacille.

Série C (premier groupe).

COBAYE n° 1 (de comparaison), 200 grammes. — Injection péritonéale de 1/2 culture de vingt-quatre heures. Mort après douze heures.

TABLEAU I (1).

ENSEMENCEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrios	Colonies d'autres germes		
Péritoine	∞	0	—	+
Sang	3	0	—	+
Rate	1	0	—	0
Rein	7	0	—	+
Foie	4	0	—	0
Bile.	0	0	—	0
Estomac	0	++ <i>B. mesentericus</i> .	—	0
Duodénum	5	0	—	+
Jéjunum rose.	0	0	—	0
— brun	+	0	—	+
Iléum.	++	++ Colibacilles.	+	+
Cæcum	++	+++ —	+	+

(1) Signes conventionnels pour les cultures sur gélose :

Colonies innombrables : ∞ ;

— très nombreuses : +++;

— abondantes : ++ (entre 50 et 100 sur chaque tube);

— rares : + (entre 10 et 50 sur chaque tube);

Développement dans l'eau de condensation seule : 1;

Aucun vibron : 0;

Quand les colonies développées tout en étant très rares, ont pu être

Autopsie. — Abondant exsudat dans le péritoine. Intestin grêle de couleur rose, très hyperémique, avec la dernière portion de couleur brunâtre, diarrhéique. Vessie urinaire rétractée et vide. Vésicule biliaire très détendue. Capsules surrénales hémorragiques.

Examen microscopique. — La recherche des vibrions dans le canal digestif est négative.

COBAYE n° 2 (de comparaison), 220 grammes. — Injection péritonéale de 1/2 culture de vingt-quatre heures. Mort après quatorze heures.

Autopsie. — Abondant exsudat péritonéal. Duodénum et partie du jéjunum couleur rose violacée. Portion inférieure de l'intestin grêle de couleur brunâtre et diarrhéique. Iléum et cæcum normaux. Vessie urinaire vide. Capsules surrénales hémorragiques.

Examen microscopique. — La recherche des vibrions le long du canal digestif reste négative.

TABLEAU II.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	∞	0	—	+
Sang	++	0	—	+
Plèvre	++	0	—	+
Poumon.	++	0	—	+
Rate	++	0	—	+
Rein	++	0	—	+
Foie.	+	0	—	+
Bile.	++	0	—	+
Estomac	0	0	—	0
Duodénum	+++	++ Colibacilles.	+	+
Jéjunum rose.	+++	++ —	+	+
— brun	+++	+ —	+	+
Iléum.	∞	+ —	+	+
Cæcum	+++	++ —	+	+

COBAYE n° 3 (de comparaison), 580 grammes. — Injection péritonéale de une culture de vingt-quatre heures. Mort après douze heures.

Autopsie. — Faible exsudat péritonéal. Toute la masse intestinale est fortement enflammée et de couleur rouge. Stase veineuse générale. Réaction du contenu gastrique, très acide. Première portion de l'intestin grêle, de couleur rose, contenant beaucoup d'exsudat muqueux; deuxième portion,

comptées, leur nombre est indiqué en chiffres. Toutes les fois que dans les cultures du contenu intestinal on a pu faire le compte des colonies cholériques et de celles d'autres germes, on a indiqué le pourcentage respectif.

Pour les cultures en bouillon. — La fermentation survenue (qui équivaut ordinairement à la présence du colibacille) est indiquée par le signe +; l'absence de fermentation, par le signe —

Pour les cultures dans l'eau peptonée. — La présence de vibrions est indiquée par le signe +, l'absence par le chiffre 0.

de couleur brunâtre, diarrhéique. Vessie urinaire rétractée, contenant quelques gouttes d'urine albumineuse.

Examen microscopique. — Dans la première portion (rose) de l'intestin grêle et, dans l'iléum, on trouve divers vibrions.

TABLEAU III.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	∞	0	—	+
Sang	1	0	—	+
Rate	0	0	—	0
Rein droit.	0	0	—	0
— gauche	0	0	—	+
Foie	4	0	—	+
Bile.	0	0	—	0
Estomac	0	3 <i>B. mesenterici.</i>	—	0
Duodénum	3	4 —	—	+
Jéjunum rose.	+ —	+ —	—	+
— brun	0	++ —	—	0
Iléum.	— +	4 —	—	+
Cæcum	"	"	+	+
Rectum.	+	+ Colibacilles.	—	+

COBAYE n° 4 (de comparaison), 640 grammes. — Injection péritonale de une culture de vingt-quatre heures. Mort après dix-huit heures.

TABLEAU IV.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	+	0	—	+
Sang	1	0	—	+
Rate	0	0	—	0
Rein	4	0	—	0
Foie	+++	0	—	+
Bile.	∞	0	—	+
Estomac	0	++ <i>B. mesenterici.</i>	—	0
Duodénum	+++	0	—	+
Jéjunum rose.	∞	1 Colibacille.	+	+
— brun	∞	+ —	+	+
Iléum.	∞	+ —	+	+
Cæcum	∞	+ —	+	+

Autopsie. — Faible exsudat fibrineux péritonéal. Toutes les parois du canal digestif sont fortement congestionnées. La portion supérieure de l'intestin grêle (rose) est remplie de liquide séreux contenant beaucoup de flocons épithéliaux; la portion inférieure (brune) est dilatée par une abondante quantité de sérosité couleur verdâtre. Iléum et cæcum en apparence intacts. Vessie urinaire contractée contenant quelques gouttes d'urine trouble due à la présence d'éléments épithéliaux et de spermatozoïdes.

Examen microscopique. — Nombreux vibrions dans le contenu de tout le canal digestif, du duodénum à l'iléum.

COBAYE n° 5 (de comparaison), 600 grammes. — Injection péritonéale de une culture de vingt-quatre heures. Mort après dix-neuf heures. —

Autopsie. — Abondante quantité d'exsudat péritonéal. Anses intestinales très hyperhémiques et arborisées. Le mésentère aussi présente les signes d'une intense hyperhémie sanguine. Le duodénum est rempli de mucosités jaunâtres, très fluides. La première portion du jéjunum (de couleur rose) est diarrhéique et remplie de mucosités et de flocons épithéliaux. La deuxième portion (brune) est, elle aussi, diarrhéique et dilatée par un contenu fluide, tirant sur le jaune. Le cæcum est également diarrhéique. Reins congestionnés. Capsules surrénales hémorragiques. La vessie urinaire est complètement rétractée; avec la pipette, on extrait à peine deux gouttes d'urine qui, à la chaleur, se changent en un flocon d'albumine coagulée.

TABLEAU V.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine.	+++	0	—	+
Thymus.	"	"	"	+
Sang	++	0	—	+
Poumon.	"	"	"	+
Rate	3	0	—	+
Rein droit	++	0	—	+
— gauche	++	0	—	+
Foie	3	0	—	+
Bile.	0	0	—	0
Capsule surrénale .	+	0	—	+
Estomac	0	Bactéries diverses.	+	—
Duodénum	++	+	+	+
Int. grêle rose (1 ^{er}) .	++	50 0/0 colibacilles.	+	+
— (2 ^e) .	∞	1 —	+	+
— brun (1 ^{er}) .	∞	+	+	+
— (2 ^e) .	∞	50 0/0 colibacilles.	+	+
Iléum.	∞	<i>B. mesenterici.</i>	+	+
Cæcum	∞	20 0/0 colibacilles.	+	+
Rectum.	"	"	"	+

Examen microscopique. — La présence de vibrios est facilement constatée, en assez grand nombre, le long de tout l'intestin grêle.

Ces tableaux bactériologiques, qui, dans leur ensemble, correspondent aux résultats déjà exposés dans les expériences par série indiquées plus haut, nous permettent d'appeler particulièrement notre attention sur les points suivants :

1^o Chez les cobayes qui succombent des suites de la « péritonite cholérique » dans l'espace de vingt-quatre heures, l'irruption des vibrios dans la circulation sanguine persiste jusqu'à la mort et s'effectue dans une plus large mesure chez les animaux jeunes que chez les animaux adultes (1) ;

2^o L'excrétion intestinale des vibrios injectés dans le péritoine représente un phénomène constant, aussi bien chez les cobayes jeunes que chez les cobayes adultes ;

3^o La quantité de vibrios cultivés dans le canal digestif est beaucoup plus grande que celle que l'on cultive, d'ordinaire, dans le sang et les autres organes ;

4^o Il y a des cas (cobayes 4^e et 5^e) où l'excrétion intestinale des vibrios fait ressortir, à l'autopsie, par son abondance même, le fait bactériologique le plus important ;

5^o L'excrétion intestinale des vibrios se produit, dans la plus large mesure, au niveau de l'iléum ;

6^o Sauf les cas de provenance biliaire, le duodénum représente la portion intestinale qui, d'ordinaire, est la moins riche en vibrios ;

7^o Le canal digestif du cobaye, du pylore à tout l'intestin grêle, est normalement très pauvre en microbes. Même les colibacilles, chez les cobayes neufs, sont très peu abondants dans l'iléum et le cæcum. Leur nombre augmente considérablement pendant l'infection cholérique ;

8^o Dans le contenu gastrique, de réaction constamment acide, on ne trouve jamais ni vibrios, ni colibacilles, ni d'autres espèces microbiennes asporogènes, mais seulement des spores de saprophytes communs.

(1) Il ne faut pas attacher trop d'importance à la présence de nombreux vibrios dans le foie du cobaye n° 4 ; elle est évidemment due à une infection vibronienne le long des voies biliaires.

3. — COMMENT S'EFFECTUE L'EXCRÉTION GASTRO-INTESTINALE
DES VIBRIONS INJECTÉS DANS LE PÉRITOINE.

Nous verrons maintenant comment ces déductions préliminaires prennent des contours plus précis et, en même temps, plus significatifs, même par rapport au problème pathogénique du choléra, dans les tableaux bactériologiques des cobayes du 2^e groupe, morts au delà de la période habituelle de douze à dix-huit heures après l'injection péritonéale.

Série C (deuxième groupe).

COBAYE n° 6 de 280 grammes. — Injection péritonéale de 1/2 culture de vingt-quatre heures. Mort après deux jours.

Autopsie. — Faible exsudat dans le péritoine et dans le péricarde. Estomac vide d'aliments, contenant des mucosités verdâtres de réaction alcaline. Duodénum dilaté, enflammé et rempli de mucosités. Jéjunum rouge vif, rempli de liquide diarrhéique, dense, jaunâtre. Le cæcum est très dilaté par le contenu diarrhéique, très fluide. La vessie urinaire est complètement rétractée et vide. Le sang est noirâtre, d'aspect poisseux.

Examen microscopique. — [Dans le contenu du duodénum, du jéjunum, de l'iléum et du cæcum, on observe des quantités infinies de vibrions, minces, filamentueux, flexueux, la plupart groupés en tas touffus et étendus, comparables à d'épais buissons. Dans le contenu de l'estomac, on trouve aussi beaucoup de vibrions, avec d'autres formes bactériennes. Mais les vibrions de l'estomac conservent, plus que les autres, la forme en virgule caractéristique.

TABLEAU VI.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	5	0	—	+
Plèvre	15	0	—	+
Sang	50	0	—	+
Rate	0	0	—	0
Rein	2	0	—	+
Estomac	∞	+ <i>B. mesenterici</i> .	+	+
Bile.	∞	0	—	+
Duodénum	∞	0	+	+
Jéjunum	∞	16 colibacilles.	+	+
Iléum.	∞	25 —	+	+
Cæcum.	∞	++ —	+	+

COBAYE n° 7 de 460 grammes. — Injection péritonéale de 1/2 culture de vingt-quatre heures. Mort après trois jours.

Autopsie. — Péritoine sec. Intense hyperhématie de toute la muqueuse intestinale. Estomac vide d'aliments, réduit de capacité, contenant un liquide muqueux de *réaction alcaline* et de l'albumine coagulable à la chaleur. Duodénum rouge et rempli de mucosités fluides, verdâtres. Première portion du jéjunum, couleur rose-hortensia, arborisée, diarrhéique, avec contenu tirant sur le jaune floconneux. [Portion inférieure de l'intestin grêle, d'aspect brunâtre, avec contenu diarrhéique, fécaloïde. Vessie urinaire complètement rétractée, contenant quelques gouttes d'urine qui se coagule complètement à la chaleur.]

Examen microscopique. — Dans le duodénum, mais spécialement le long du jéjunum et, en particulier, dans sa dernière portion, on observe une énorme quantité de vibrions. Dans certaines préparations on a comme l'impression d'avoir sous les yeux des préparations de cultures pures ! Le contenu du cæcum est, lui aussi, extraordinairement riche en virgules. Les préparations de la bile (colorées avec de la thionine phénique) démontrent une très grande quantité de cellules épithéliales desquamées et beau-coup de vibrions.

TABLEAU VII.

ENSEMENCEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	1	0	—	0
Sang	0	0	—	0
Rate	0	0	—	0
Rein	0	0	—	0
Foie	++	0	—	+
Bile.	≈		—	+
Estomac	+	+ <i>B. mesenterici</i> .	+	+
Duodénum	≈	0	—	+
Jéjunum rose.	≈	0	—	+
— brun	≈	+ colibacilles.	+	+
Iléum.	≈	+	+	+
Cæcum	≈	+	+	+

COBAYE n° 8 de 520 grammes. — Injection péritonéale de 1/2 culture de vingt-quatre heures. Mort après sept jours.

Autopsie. — Péritoine sec. Estomac rétracté et vide d'aliments; contient environ 4 cent. cubes de liquide muqueux, à *réaction alcaline*. Tout l'intestin est rouge et diarrhéique. Vessie urinaire contenant peu d'urine, non albumineuse.

Examen microscopique. — Dans toutes les préparations du contenu intestinal, des vibrions sont visibles; ils sont spécialement abondants dans l'intestin grêle et dans l'iléum.

TABLEAU VIII.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	0	0	—	0
Sang	0	0	—	0
Rate	0	0	—	0
Rein	0	0	—	0
Foie	0	0	—	0
Bile	0	0	—	0
Estomac	37	0	—	+
Duodénum	++	0	—	+
Jéjunum rose	∞	1 colibacille.	+	+
— brun	∞	3 0/0 —	+	+
Iléum	∞	10 0/0 —	+	+
Cæcum	∞	20 0/0 —	+	+

Il en résulte donc que toutes les fois que, par suite d'une résistance occasionnelle des animaux, l'infection vibronienne d'origine péritonéale évolue plus lentement en dépassant le cycle ordinaire de vingt-quatre heures, il se produit, chez les cobayes, un tableau bactériologique absolument analogue à celui du choléra humain.

Les trois expériences, chacune sous un aspect différent, ne pourraient être plus caractéristiques et plus démonstratives. Dans le cobaye n° 6, mort après deux jours de maladie, la quantité de vibrions retrouvés le long de tout le canal digestif, même au simple examen microscopique, est déjà tellement abondante qu'on peut la comparer à une véritable culture pure. Il est vrai que, dans ce cas, les vibrions, quoique en petit nombre, se trouvaient encore dans la circulation générale. Mais cette circonstance, confirmée par le fait qu'ils se retrouvent souvent en très grande quantité même dans la vésicule biliaire — comme dans le choléra humain — fait penser que la fréquente présence de vibrions dans le sang et dans les organes de cholériques n'est pas due, toujours, comme on le croit généralement, à une invasion accidentelle de l'agonie ou cadavérique.

En examinant la façon dont se comportent les vibrions dans

les trois dernières expériences, on voit très nettement que ces microbes montrent une tendance singulière et constante à se transporter non seulement des cavités séreuses, mais aussi du sang, vers l'intestin, et non *vice versa*.

Dans le cobaye n° 7 et plus nettement encore dans le cobaye n° 8, plus robustes et qui, peut-être, pour cela, ont survécu plus longuement que le cobaye n° 6, les vibrios avaient déjà abandonné complètement non seulement la cavité péritonéale et la circulation sanguine, mais même la vésicule biliaire qui, après la muqueuse des voies digestives, représente, chez les animaux aussi, un abondant et fréquent émonctoire de vibrios.

Ce n'est pas le cas de penser que l'énorme quantité de vibrios que l'on trouve dans l'intestin puisse être de provenance biliaire. L'excrétion intestinale des vibrios ne fait jamais défaut, elle est une règle constante, tandis qu'il n'en est pas ainsi de l'excrétion biliaire. On l'a vu aussi dans le cobaye n° 8. En outre, il résulte non seulement des expériences en série rapportées ci-dessus, mais aussi de ma pratique personnelle basée sur des centaines d'observations faites sur les cobayes et les lapins, que le duodénum, tout en recevant l'afflux biliaire, loin d'être la portion du canal digestif la plus riche en contenu vibronien, est, au contraire la plus pauvre, quand elle n'est pas, comme cela se produit généralement, stérile du tout, non seulement en vibrios, mais aussi en autres germes.

L'expérience du cobaye n° 8, mort après sept jours de maladie, a acquis une signification exceptionnelle par suite du contraste très net entre la complète stérilité du sang et de tous les organes et l'exubérante quantité de vibrios pullulant le long de tout le canal digestif, où la même flore colibacillaire était restée entièrement ou partiellement éliminée.

Ici le tableau bactériologique classique du choléra humain s'est véritablement réalisé, dans toute sa signification doctrinale.

L'évolution d'un cycle plus prolongé de l'infection vibrienne dans le cobaye nous a amenés aussi à constater des lésions anatomiques très importantes qui font complètement défaut, ou qui sont à peine ébauchées, dans les cas d'infection vibrienne aiguë.

Les organes les plus atteints sont : l'intestin, l'estomac et l'appareil urinaire.

L'intestin manifeste les signes d'une entérite aiguë, desquamative, extrêmement grave. Son contenu est représenté par une énorme quantité de mucus, de sérosités transsudées des parois intestinales dépouillées de leur épithélium, d'une énorme accumulation d'éléments épithéliaux desquamés et des résidus d'un sphacèle très étendu des villosités. Dans les coupes microscopiques, colorées avec l'hématoxyline-éosine, on voit que, sur certains points, la paroi intestinale est réduite à une mince membrane transparente, constituée par la séreuse, par la musculaire et par un peu de tissu conjonctif de soutien, très œdémateux, où s'enfoncent encore des restes, plus ou moins déformés et squelettiques, de villosités et de culs-de-sac glandulaires. Une grande partie des villosités, leur revêtement épithélial, ainsi qu'une invraisemblable quantité de détritus provenant de la destruction de la muqueuse et de ses éléments anatomiques, remplissent, de la façon la plus désordonnée, tout l'intestin.

La recherche et la démonstration des vibrios dans les sections microscopiques de l'intestin peut se faire d'une manière satisfaisante en employant la fuchsine phénique, ayant soin pourtant de décolorer et de déshydrater les coupes fixées sur les lames de verre, avec une extrême rapidité.

Dans les préparations bien réussies on observe les vibrios, en nombre souvent considérable, spécialement amassés ou éparpillés dans les espaces conjonctifs interglandulaires ou dans l'intérieur des glandes mêmes qui débouchent entre les villosités. On les y voit, souvent en quantité innombrable, rangés pour la plupart en colonnes denses qui remplissent tout le vide des cryptes de *Lieberkühn*, orientés manifestement vers une même direction, c'est-à-dire vers le débouché des glandes. Cela explique pourquoi, dans les préparations exécutées avec des flocons de mucus prélevé des déjections cholé-

(1) Le procédé qui m'a paru répondre le mieux est le suivant : 1^{er temps} : coloration avec fuchsine phénique à 1:10 à chaud, pendant dix minutes, des coupes très minces, fixées sur les plaques de verre avec de l'albumine glycérinée; 2^{e temps} : lavage rapide dans de l'eau; 3^{e temps} : séchage avec papier buvard; 4^{e temps} : rapide déshydratation avec l'alcool absolu; 5^{e temps} : xylol; 6^{e temps} : baume. Les vibrios ne restent pas bien imprégnés de couleur dans toutes les préparations ainsi traitées. Mais les préparations bien réussies sont d'une évidence démonstrative qui ne laisse rien à désirer.

riques, les groupes de vibrions ont été souvent comparés par différents auteurs à des essaims de petits poissons.

L'ensemble des préparations donne l'impression que les vibrions arrivent dans le creux glandulaire *a tergo*, à travers les mailles du tissu conjonctif qui les entoure où, pourtant, on ne remarque aucun signe de réaction cellulaire. Et comme ils ne se retrouvent jamais dans les sections des capillaires sanguins, il est permis de présumer que leur éparpillement dans le conjonctif sous-cutané et interglandulaire — où ils se trouvent toujours en assez grande quantité — s'effectue à travers le réseau lymphatique dont le tissu conjonctif lui-même est extraordinairement sillonné.

De l'ensemble de mes observations sur la façon dont les vibrions se comportent dans l'organisme animal, j'ai dû me former la conviction que ces microbes ont toujours une grande tendance à émigrer et à se déplacer, par les voies lymphatiques, afin de rejoindre, à travers les circuits les plus courts, leur but final : c'est-à-dire les parois de l'intestin vers lequel ils se sentent attirés d'une manière presque élective.

Les vibrions cholériques doivent donc être regardés comme de vrais *microbes entérotropes*.

Leur excrétion intestinale est évidente. Également incontestables sont les dévastations de la muqueuse digestive causées par leur arrivée, par leur arrêt ou multiplication et par leur passage.

La grave entérite toxique, qu'ils produisent d'une façon aiguë, explique la mort des cobayes, sans qu'il soit besoin d'invoquer le concours d'autres facteurs hypothétiques qui ont échappé jusqu'ici à toute démonstration.

J'ai cru nécessaire d'étudier de plus près le mécanisme de cette excrétion intestinale, en cherchant à en surprendre la phase la plus intéressante.

Déjà, à l'occasion des expériences des séries A et B chez les cobayes, décrites dans le premier chapitre de ce mémoire, j'avais remarqué que la décharge des vibrions dans l'intestin commence précocement et dure en abondance jusqu'à la sixième heure incluse, après l'injection péritonéale. A ce moment, la muqueuse intestinale présente l'acmé de sa violente réaction au stimulant toxique représenté par l'arrivée,

par l'arrêt et aussi par la multiplication des vibrions dans le tissu conjonctif sous-muqueux. Cette phase coïncide également avec les principales manifestations morbides présentées par l'animal : abattement, extrême sensibilité abdominale et hypothermie. Si la dose des vibrions injectés ne dépasse pas celle qu'il peut tolérer, le cobaye réussit à se délivrer de la plus grande partie des vibrions, triomphe de la violente crise intestinale qui a accompagné leur élimination et, le jour suivant, il est rétabli.

Ce rétablissement rapide ne doit donc pas être attribué à la nature passagère et fugitive d'hypothétiques « toxines primaires », comme le prétend *Pfeiffer* (1), mais simplement à la courte durée de la colique intestinale qui caractérise la décharge ou l'expulsion des vibrions.

Quand la dose des vibrions injectés est élevée, la décharge dure plus longtemps, la colique atteint, par conséquent, un degré d'intensité plus élevé, l'hypothermie s'accentue et l'animal finit par succomber.

Dans un cas, ayant sacrifié l'animal vers la douzième heure après l'injection péritonéale, tandis qu'il présentait encore de très graves symptômes abdominaux, j'ai constaté que le péritoine s'était déjà débarrassé de presque tous les vibrions et que ceux-ci, soit isolés, soit groupés, par le simple examen microscopique, se retrouvaient le long du canal digestif, du pylore à la valvule iléo-cæcale.

Dans une préparation faite avec un matériel extrait, au moyen d'une pipette, de la dernière portion de l'iléum, j'ai vu même une pittoresque arborescence de vibrions, disposés presque dans le même ordre que ceux que l'on observe dans l'intérieur des cryptes de *Lieberkühn*! Les ensemencements ont donné, en effet, ce résultat : un seul vibron cultivé dans le péritoine ;

(1) *Loc. cit.* (*Choleraätiologie*), p. 279. R. *PFEIFFER* a exécuté toutes ses recherches en employant, comme germe cholérique, le vibron de *Massaoua*, bien connu dans tous les laboratoires de bactériologie par son exceptionnelle toxicité et par certains attributs biologiques qui en font une espèce bien différenciée dans la famille, pourtant si multiforme, des vibrions. Il est probable que les résultats de *Pfeiffer* ont beaucoup dépendu de la nature toute particulière du vibron de *Massaoua*, dont la provenance et la spécificité ont été aussi l'objet de quelques confusions et de nombreuses contestations (Voir aussi mon mémoire : « *I vibroni intestinali e la patogenesi del colera* ». *Il Polyclinico*, Roma, 1895, **12**, M., p. 48).

vibrions innombrables à l'état de pureté presque complète, le long de tout l'intestin, du duodénum à l'iléum !

Mais l'excrétion des vibrions ne s'effectue pas seulement à travers la muqueuse intestinale.

Nous avons vu que, lorsque l'infection vibronienne chez les cobayes évolue moins rapidement et que la maladie se prolonge au delà de vingt-quatre heures, le contenu gastrique n'est plus acide, qu'il présente une réaction alcaline et qu'il permet la présence et, par conséquent, la multiplication des vibrions.

Dans le cas du cobaye n° 6, l'abondante exsudation muco-albumineuse de l'estomac était devenue une culture presque pure de vibrions !

De quelle façon les vibrions injectés dans le péritoine réussissent-ils à parvenir jusque dans la cavité de l'estomac ?

L'étude des sections microscopiques de la paroi gastrique nous éclaire complètement sur ce point. Avant tout, l'altération anatomique qu'on remarque aussitôt, dans ces cas, même à l'œil nu, dans la paroi gastrique, est une intense infiltration œdémateuse du conjonctif sous-muqueux. Ce tissu est très tuméfié et offre une consistance presque gélantineuse, de sorte que la musculaire paraît très soulevée et presque détachée de la muqueuse qui est, elle aussi, tuméfiée et épaissie.

A l'examen microscopique des sections, on voit que la surface de la muqueuse est complètement dénudée. L'épithélium cylindrique de revêtement est, en très grande partie, détruit et dégénéré et les entonnoirs glandulaires sont méconnaissables.

Les éléments ne se distinguent plus l'un de l'autre : parfois on ne voit pas même leurs noyaux. Le fond des fossettes gastriques, où débouchent les glandes tubulaires, est, en bien des points, constitué par des détritus granulaires où l'on ne distingue que quelques éléments intacts. Toute la muqueuse semble être le siège d'une infiltration œdémateuse.

La recherche des vibrions, dans les sections colorées avec la fuchsine phénique, complète et explique la gravité des altérations anatomiques.

Les vibrions apparaissent dans leur forme recourbée, virgulée, caractéristique. Pour la plupart, ils sont disséminés sans ordre, le long du bord de la muqueuse et près des débouchés des glandes peptogastriques. On en voit aussi dans l'inté-

rieur de la muqueuse, mais ils y sont plus rares. Du reste, ils ne sont jamais si nombreux que dans l'intestin. On en trouve ceci et là, en petits groupes de 3-4, mais généralement, ils sont isolés et sont complètement défaut dans les couches profondes de la muqueuse et dans les culs-de-sac glandulaires.

L'examen attentif des préparations donne l'impression que l'excrétion gastrique des vibrions s'effectue aussi à travers les terminaisons des vaisseaux lymphatiques de la muqueuse. Ces vaisseaux, on le sait, sont très abondants et proviennent des gros troncs qui parcourent la sous-muqueuse.

C'est, je crois, la première fois que la présence des vibrions est signalée dans la paroi gastrique. Mais cette observation nous met en mesure de comprendre comment, malgré l'habituelle réaction acide du contenu gastrique, on a pu parfois cultiver des vibrions même dans le matériel émis avec le vomissement des cholériques.

Chez les animaux malades de choléra expérimental, comme peut-être aussi chez l'homme, il doit se produire, avec l'excrétion intestinale, quoique dans une mesure plus limitée, une véritable excrétion gastrique de vibrions.

Tant que le contenu de l'estomac reste acide, les vibrions expulsés à travers ses parois sont tués presque instantanément, comme il arrive, par exemple, chez le lapin, dont le contenu gastrique reste toujours très acide, même après plusieurs jours de maladie.

Ce n'est que quand la réaction du contenu stomacal devient neutre ou alcaline, comme cela se produit souvent aussi chez l'homme (1) et comme on l'observe chez le cobaye, que les vibrions peuvent se conserver vivants, se multiplier et être émis avec le vomissement.

La présence des vibrions dans la paroi de l'estomac nous rend compte de toute la symptomatologie gastrique du cholérique, restée jusqu'ici si énigmatique : l'arrêt du pouvoir absorbant, l'affaiblissement de la sensibilité, la suspension de toutes les facultés digestives, l'abondante transsudation contenant de l'urée, du carbonate d'ammoniaque et même du sang, etc.

(1) GRIESINGER, *Infectiouskrankheiten*, 1864, 2^e édition.

En un mot, les parois de l'estomac se comportent comme les parois de l'intestin parce que, comme celles-ci, elles sont envahies par les vibrions et ressentent les effets immédiats de leur action toxique.

Une dernière et importante lésion que l'on observe à l'autopsie des cobayes qui ne meurent pas précocement, c'est-à-dire dans la période que j'appellerais d'invasion, nous donne la raison d'autres faits qui sont également parmi les plus caractéristiques du choléra : la vacuité de la vessie et la présence d'albumine dans l'urine.

Mais nous nous occuperons plus à loisir de ce phénomène, lorsque nous pourrons l'étudier dans des conditions meilleures et sur des animaux plus appropriés, comme les lapins.

4. — COMMENT L'ON PEUT EMPÊCHER, DANS LE PÉRITOINE, L'EXODE DES VIBRIONS. LES IMMUNISATIONS NON SPÉCIFIQUES.

Mais, à ce point, c'est-à-dire après avoir démontré que les cobayes qui ont reçu les vibrions dans le péritoine, meurent des suites d'une gastro-entérite d'origine sanguine, un désir bien naturel se présentait : celui de rechercher, même comme confirmation indirecte d'un si intéressant phénomène, de quelle façon l'on pourrait empêcher l'exode des vibrions de la cavité péritonéale et prévenir ainsi la localisation secondaire, léthale, gastro-intestinale.

Comme on l'a vu, dès notre premier mémoire, la fuite des vibrions de la cavité péritonéale s'effectue principalement à travers les vaisseaux lymphatiques de l'épiploon et la défense de l'organisme contre la menace de vibronémie consiste, dans ces cas, dans une œuvre soudaine de barrage phagocytaire exécutée au moyen de l'épiploon, par les polynucléaires vasculaires. Il était donc logique de supposer que l'ablation de cet organe si riche en vaisseaux lymphatiques, et par suite, si perméable aux vibrions, aurait dû empêcher et prévenir l'exode de ceux-ci.

Dans ce sens j'ai fait un certain nombre d'expériences.

L'ablation de l'épiploon est, dans les cobayes, une opération simple et facile. Les conséquences de la mutilation d'un organe si important se traduisent cependant, indépendamment du

traumatisme opératoire qui est insignifiant, par une notable diminution de poids qui dure quelques jours.

Les animaux ne se sont rétablis et n'ont regagné leur poids initial que de huit à douze jours après l'opération.

Mais si, à ce moment, l'on injecte dans le péritoine des cobayes opérés une dose non mortelle de vibrions on obtient un résultat contraire à toute prévision.

Non seulement les animaux meurent, tandis que les témoins survivent, mais les ensemencements du sang, exécutés au moyen de prélèvements périodiques des jugulaires, à partir du moment de l'injection péricitoneale, démontrent que les vibrions se précipitent du péritoine dans le courant sanguin, beaucoup plus précocement et plus abondamment chez les cobayes privés d'épiploon que chez les cobayes normaux témoins!

Chez les premiers, huit minutes à peine après l'injection péricitoneale, les ensemencements exécutés avec quelques gouttes de sang, sur gélose inclinée, donnent lieu au développement d'une quantité innombrable de colonies vibroniennes.

Cette intense vibronémie se maintient pendant plusieurs heures et s'affaiblit, sans pourtant cesser complètement, jusqu'au moment de la mort qui survient d'ordinaire après le laps de temps habituel de douze à quatorze heures.

En certains cas, la mort est tardive et se produit après un à trois jours.

Dans le premier cas, on a un tableau anatomique plus grave encore que celui qu'on observe dans les cobayes neufs, du même poids, qui succombent à une dose mortelle de vibrions. Les cultures du sang sont toujours positives : 20 à 40 colonies par tube ; les ensemencements du péritoine et plus spécialement de l'intestin enflammé et diarrhéique, de l'intestin grêle à l'iléum, donnent lieu à de véritables glaires très pures de vibrions.

Cela prouve que la quantité des vibrions qui ont afflué vers les parois du canal digestif, et qui ont été ensuite expulsés dans son contenu, doit avoir été énorme et sans arrêt, de beaucoup supérieure à celle que l'on constate chez les cobayes neufs inoculés dans le péritoine avec des doses mortelles de cultures cholériques.

Gela tient sans aucun doute : 1° à un accès plus libre des

vibrions vers les trajets du réseau lymphatique sous-séreux ; 2^o à ce que le centre de multiplication et d'irradiation des vibrions, c'est-à-dire la cavité péritonéale, a fonctionné sans interruption et librement comme un excellent milieu de culture, à cause de l'insuffisance de la défense phagocytaire, due à l'absence de l'épiploon.

En effet, l'examen frais du mésentère démontre que cette membrane a cherché, mais en vain, à remplacer l'épiploon. Elle paraît enflammée, œdémateuse, épaissie, avec les capillaires lymphatiques énormément enflés et remplis de phagocytes et de vibrions. Les préparations fixées et colorées avec le bleu polychrome sont troubles et confuses à cause de l'intense infiltration œdémateuse et leucocytaire du feuillet qui, en particulier chez les cobayes qui succombent plus tard, après deux à trois jours, est encombré de cellules polynucléaires et mononucléaires.

Rien de tout cela ne s'observe dans le mésentère des cobayes morts de « péritonite cholérique » et qui n'ont pas été amputés de l'épiploon.

Concluons. L'absence de la barrière épiploïque favorise un passage plus soudain des vibrions, du péritoine dans le sang. Tandis que, d'un côté, la lutte phagocytaire péritonéale, qui se livre principalement sur l'épiploon, vient à faire défaut, les vibrions se précipitent, sans rencontrer le barrage d'aucune sorte, dans le réseau lymphatique des autres membranes séreuses (mésentère, ligament hépato-diaphragmatique, etc.).

Comme nous l'avons déjà vu dans les mémoires précédents, la réaction phagocytaire de ces membranes (mésentère) est tardive, paresseuse et insignifiante en comparaison de celle que l'on observe sur l'épiploon.

Si les cobayes amputés de l'épiploon succombent plus tard, après deux à trois jours, les lésions qu'ils présentent à l'autopsie sont encore plus graves que celles que l'on observe chez les cobayes normaux, qui meurent dans le même laps de temps après l'injection péritonéale d'une dose mortelle de vibrions.

On trouve, en effet, des altérations anatomiques plus prononcées : abondant exsudat séro-purulent, non seulement dans le péritoine, mais aussi dans la plèvre ; estomac aux parois dilatées, enflammées et œdémateuses, rendues presque transpa-

rentes et gélatineuses, rempli de liquide trouble, *alcalin*, transformé en une culture presque pure de vibrions; intestin enflammé, diarrhéique, œdémateux, avec un contenu formé d'une culture presque pure de vibrions; vessie urinaire vide et rétractée; sang poisseux, etc., innombrables quantités de vibrions dans les exsudats séreux, dans le sang, partout! .

L'ablation de l'épiploon rend donc beaucoup plus grave l'évolution du processus vibronien chez les cobayes. Cela explique plus clairement le rôle véritablement protecteur de cet organe sympathique abdominal, déjà signalé par H. Roger (4).

On sait, en effet, depuis une publication très ancienne de Gravitz (2), que les lapins supportent impunément, dans le péritoine, sans tomber malades de péritonite, des doses même très élevées de staphylocoques pyogènes. Le phénomène a été étudié plus tard par Banti (3); celui-ci a démontré que cette relative innocuité des staphylocoques injectés dans le péritoine des animaux dérive simplement de ce que la plupart de ces staphylocoques, absorbés par les vaisseaux lymphatiques, y seraient tués par les leucocytes.

En parlant évidemment de ces connaissances, Roger a voulu voir si, chez les lapins amputés de l'épiploon, l'action pathogène des staphylocoques s'exerçait d'une façon plus sévère. Les faits ont correspondu aux prémisses; les lapins privés de l'épiploon succombent, tandis que les témoins survivent. Roger suppose que l'ablation de l'épiploon diminue simplement la résistance de la séreuse. Cette explication, peut-être trop générale, m'a poussé à faire quelques recherches plus précises sur le sort des staphylocoques injectés dans le péritoine des lapins, en sacrifiant, à différents intervalles successifs, une série de ces animaux, à chacun desquels j'avais préalablement inoculé une culture entière de staphylocoque doré.

Voici quel a été le résultat global de ces expériences : au bout de dix minutes à peine, les staphylocoques injectés dans le péritoine sont déjà passés dans le duodénum et dans l'intestin grêle; au bout de trente minutes, on les trouve aussi dans

(1) Rôle protecteur du grand épiploon. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 197.

(2) Statistischer und experimentell-pathologischer Beitrag zur Kenntniss der Peritonitis. *Charité-Annalen*, 41^e année.

(3) Sulla distruzione dei batteri nell'organismo. *Arch. per le Scienze med.*, 1888, p. 191.

l'iléum, dans le sang et dans la bile. A ce moment, ils se cultivent dans le contenu intestinal en si grande abondance qu'ils en constituent la flore bactérienne presque exclusive. Mais au bout d'une heure, les cultures commencent à être moins fertiles; au bout de six heures, les staphylocoques ne s'isolent plus du sang, et, au bout de douze heures, toutes les cultures restent généralement négatives.

Cette élimination intestinale du staphylocoque qui, chez les lapins, est mis en évidence avec une extrême facilité, parce que dans le contenu entérique normal de ces rongeurs, la présence accidentelle du staphylocoque doré est extrêmement rare, doit avoir aussi une considérable importance dans la pathologie humaine.

Un cas fortuit, survenu à l'Institut d'Hygiène à Rome, nous a offert l'occasion de démontrer quelles applications pratiques on peut quelquefois retirer de cette notion si intéressante.

Vers la mi-décembre 1917, le chef de la section de chimie de notre Institut, le professeur A. Scala, remarqua, en même temps qu'une forte fièvre, l'apparition d'un gros furoncle au cou, dû au staphylocoque doré. Après deux incisions successives, pratiquées le 25 et le 28 du même mois, la fièvre disparut et la guérison locale et générale sembla rapidement atteinte.

Mais, le jour même de la disparition de la fièvre, c'est-à-dire le 30 décembre, le professeur Scala commença à sentir une douleur persistante à l'hypocondre gauche. Le 6 février, sans qu'on pût invoquer aucun motif occasionnel, le professeur Scala, aussitôt après un modeste déjeuner, eut une crise soudaine diététique, avec vomissement et fort malaise. Le lendemain, une rechute fébrile se produisit, avec réapparition de la douleur habituelle à l'hypocondre gauche. Le 14, nouvelle rechute fébrile. La fièvre devint continue, avec de très courts intervalles le matin. Elle disparut pendant peu de temps, le 18, après une purgation au calomel. Mais, le 25, la courbe fébrile reprit de façon continue, accompagnée de la douleur habituelle au côté gauche, avec une marche assez inquiétante. De fait, le professeur Scala, déjà très affaibli par la dénutrition, éprouvé par la fièvre continue rebelle à tout remède antipyrrétique, sans forces et désormais incapable de se soulever sur son lit, inspirait les plus légitimes inquiétudes et

permettait de faire les diagnostics et les pronostics les plus sévères.

On eut alors l'idée que la douleur sentie, dès le début de la maladie, à l'hypocondre gauche était causée par une localisation staphylococcique dans la paroi intestinale et que la persistance de la fièvre exténuante était due à ce foyer de germes constitué à la suite de migration de l'abcès furonculaire, pourtant si éloigné!

Mon assistant, le professeur Sampietro, fut chargé de rechercher le staphylocoque dans les déjections. Les cultures donnèrent aussitôt, le 2 février, un résultat pleinement positif. On suspendit alors tout autre traitement et, avec le même staphylocoque isolé des déjections, on prépara immédiatement, un vaccin antipyogène. Le professeur Scala fut soumis, tous les deux jours, à l'injection sous-cutanée de 1 cent. cube de vaccin contenant 1 milliard de staphylocoques tués à 65° pendant trente minutes.

Après la sixième injection, la fièvre tomba pour ne plus remonter; le professeur Scala entra en pleine convalescence et, au bout de quelques jours, put se lever, complètement rétabli.

Cela dit, en passant, revenons à nos tentatives dont le but est d'empêcher le passage des vibrios de la cavité péritonéale au courant sanguin.

L'ablation de l'épipoon s'étant montrée insuffisante au but poursuivi, j'abandonnai l'idée de toute autre intervention de ce genre et je résolus de faire appel aux ressources naturelles de l'organisme.

On sait que le péritoine des cobayes réagit et rend rapidement inoffensives les doses non mortelles de vibrios, au moyen de la foudroyante intervention combinée des leucocytes péritonéaux et des leucocytes vasculaires. Je jugeai donc que, en fractionnant en plusieurs temps l'introduction péritonéale d'une dose mortelle de vibrios, de façon à provoquer, dès la première injection d'une petite dose, un immédiat barrage leucocytaire des voies lymphatiques péritonéales, les vibrios introduits par les injections successives, quoique pratiquées à de brefs intervalles, devaient être arrêtés par la barrière leucocytaire déjà constituée.

En d'autres termes : qu'arrive-t-il si, au lieu d'introduire

dans le péritoine des cobayes la dose mortelle des vibrios — dans notre cas une culture entière — en une seule fois, comme d'habitude, on l'introduit par fractions, à des intervalles rapprochés ?

L'expérience est très facile. On choisit deux cobayes d'un poids égal ; au premier on injecte dans le péritoine une culture de 24 heures, développée sur géllose et délayée dans du bouillon ; au deuxième on injecte une culture identique, mais en quatre temps, c'est-à-dire un quart de culture chaque fois, dans le courant de la journée (12 heures).

Le résultat correspond pleinement aux prémisses qui ont suggéré l'expérience : le premier cobaye meurt régulièrement dans le laps de temps habituel ; le deuxième cobaye, au contraire, après un peu de malaise qui se manifeste, comme de coutume, vers la 6^e et 7^e heure, se rétablit et survit.

Voici la marche thermique d'un de ces couples d'expériences :

TABLEAU IX.

JOUR	HEURES	T. R.	COBAYE a DE 360 GR.	JOUR	HEURES	T. R.	COBAYE b DE 360 GR.
28 V	9	37°	Inj. périt. 1/4 culture.	28 V	9	37°2	Inj. périt. 1 culture.
" 10	37°			" 10	36°5		
" 11	37°5			" 11	37°5		
" 12	38°5		Injection C. S.	" 12	37°5		
" 13	37°1			" 13	37°8		
" 14	37°			" 14	36°3		
" 15	36°5			" 15	35°		
" 16	36°5			" 16	35°		
" 17	36°		Injection C. S.	" 17	34°5		
" 18	36°3			" 18	34°5		
" 19	37°3			" 19	34°5		
" 20	37°8			" 20	33°8		
" 21	37°8		Injection C. S.	" 21	33°2		
" 22	38°3			" 22	33°		
29 V	8	38°		28 V	8	"	L'animal est mort dans la nuit.
" 9	38°3		L'animal va bien et s'alimente. Il survit.				

Ces expériences prouvent donc qu'il suffit de fractionner, même dans l'espace de 12 heures, une dose sûrement mortelle

de vibrions pour que cette dose ne soit plus suffisante à produire la mort.

Cela démontre que le précoce barrage leucocytaire provoqué dans le péritoine par la première injection de vibrions est suffisante pour intercepter le passage vers les voies sanguines à une grande partie des vibrions qui surviennent plus tard avec les injections successives.

Ainsi, quoiqu'il se produise un peu d'hypothermie et de douleur abdominale, dues certainement à une légère attaque d'entérite causée par le passage dans le sang d'une petite portion des vibrions injectés, la grande masse de ces vibrions reste dans le péritoine et est obligée de s'y éteindre peu à peu et de se dissoudre par l'action des phagocytes.

De cette façon, l'imposante vibrionémie et la gastro-entérite mortelle qui s'ensuit deviennent impossibles.

Mais cette expérience nous autorise à tirer une autre conclusion.

Elle constitue un argument de plus contre l'ancienne théorie pathogénique de Pfeiffer, d'après laquelle la mort des cobayes qui ont reçu les vibrions dans le péritoine surviendrait à la suite d'une intoxication générale, causée par la dissolution des corps bactériens et la réabsorption de leur protoplasme toxique, lequel agirait comme paralysant, sur le centre thermique et le centre circulatoire (4).

S'il en était réellement ainsi, on ne comprendrait plus comment une dose mortelle de vibrions, injectée dans le péritoine dans l'espace de 12 heures, ne serait pas suivie de mort ! On sait en effet qu'une dose mortelle de vibrions peut tuer le cobaye même après une maladie de plusieurs jours.

On doit donc attribuer à un processus analogue l'extrême rapidité avec laquelle, par une injection péritonéale ou endoveineuse préalable de bactéries saprophytes ou pathogènes divers, ou de substances variées, qui n'ont rien de spécifique, comme le bouillon, l'urine, l'acide nucléïque, le chlorure de sodium, le sérum normal, etc., on peut protéger les cobayes contre une injection péritonéale successive de doses mortelles de vibrions cholériques.

(4) *Loc. cit.* (*Choleraätiologie*, p. 268 et 273).

Comme on le sait, on a beaucoup discuté ce problème de l'« immunisation non spécifique » soulevé par les expériences de Klein (1), de Sobernheim (2), et, surtout, d'Issaeff (3). Mais on n'y a donné aucune solution précise. Quoique Pfeiffer (4) eût attribué uniquement au pouvoir destructif des leucocytes, rappelés, de quelque façon que ce soit, dans la cavité péritonéale, la protection conférée au moyen d'injections préparatoires de bactéries ou de substances banales, Issaeff, — qui avait travaillé dans le même laboratoire et sous la direction de Pfeiffer lui-même, — a reconnu que cette explication ne suffisait pas à éclaircir le phénomène et qu'il était nécessaire d'admettre l'intervention d'un autre facteur.

Cet autre facteur, nous le connaissons bien aujourd'hui. C'est l'œuvre de barrage des polynucléaires vasculaires, rappelés par les injections préparatoires afin de protéger les voies lymphatiques péritonéales.

Comme nous l'avons vu dans les mémoires précédents, la barrière leucocytaire qui se forme surtout au niveau de l'épipoïpon, à la suite de l'imposante diapédèse qui se produit dans les capillaires sanguins de cet important organe, empêche ou, au moins, ralentit considérablement et réduit à une mesure tolérable l'invasion sanguine des vibrions.

Cela empêche ou atténue les lésions produites par les vibrions qui se dirigent et se localisent de suite dans les parois de l'appareil digestif.

Tout cela nous aide enfin à expliquer avec toute la clarté désirable bien d'autres problèmes sur l'immunité qui étaient restés jusqu'ici tellement inexplicables qu'ils semblaient presque paradoxaux, comme par exemple ceux-ci : pourquoi le degré de résistance des cobayes, qui ont reçu une injection vaccinante dans le péritoine, est-il plus fort après 24 heures qu'après 8-10 jours ? pourquoi les cobayes immunisés par voie péritonéale sont-ils plus résistants que ceux immunisés par voie sous-cutanée ? pourquoi les cobayes qui ont reçu une seule injection

(1) *Loc. cit.*

(2) *Loc. cit.*

(3) Untersuchungen über künstliche Immunität gegen Cholera. *Zeitschr. für Hygiene*, 1894, **46**, p. 287.

(4) *Loc. cit.* (*Choleraätiologie*), p. 282.

(5) *Loc. cit.*, p. 325.

immunisante, 24 heures après cette injection, quand leur résistance péritonéale a atteint son maximum, ne présentent-ils pas, dans le sang, le moindre pouvoir bactéricide ? etc.

Donc, en nous basant sur l'ensemble des résultats obtenus dans le groupe d'expériences exposées dans ce chapitre, nous pouvons admettre comme acquises les conclusions générales suivantes :

1^o Les vibrions parvenus directement de la cavité péritonéale ou indirectement de la circulation générale aux parois du canal digestif peuvent se retrouver, dans le contenu de ce canal, en si grande quantité qu'ils constituent, dans tout son parcours, la flore microbienne dominante.

2^o Les cobayes qui ont reçu dans le péritoine une dose mortelle de vibrions ne meurent ni de péritonite, ni d'intoxication ou d'infection générale, comme on l'avait cru jusqu'ici, mais d'une gastro-entérite très aiguë causée par les vibrions eux-mêmes.

3^o Dans les processus à marche plus lente, les vibrions abandonnent complètement, non seulement la cavité péritonéale, mais aussi le courant sanguin. Ils se cantonnent et se multiplient presque exclusivement et en une quantité démesurée dans les seules parois du canal digestif qui en sont, par suite, gravement et mortellement atteintes.

4^o Même les altérations microscopiques observées, dans ces cas, dans les parois intestinales des cobayes, sont identiques à celles qu'on observe dans le choléra humain.

5^o La disposition que, dans ces cas, prennent les vibrions dans les tissus de la muqueuse intestinale et jusque dans les débouchés glandulaires est identique à celle qui a déjà été décrite dans le choléra humain.

6^o L'excrétion intestinale des vibrions s'effectue à travers le réseau lymphatique du conjonctif sous-muqueux et interglandulaire.

7^o Cette excrétion intestinale paraît pratiquement la seule ressource dont l'organisme dispose pour rendre inoffensifs et pour expulser les vibrions qui ont déjà pénétré dans le sang ou dans les tissus. La gravité de la gastro-entérite et son issue dépendent donc de la quantité des vibrions injectés dans le péritoine. Cela explique pourquoi la question de la dose des

microbes à injecter est essentielle pour l'issue de la soi-disant « péritonite vibronienne ». Les variations dans la dose minima mortelle chez les différentes souches cholériques sont, par conséquent, en relation avec le pouvoir toxique qu'ils sont respectivement en état d'exercer sur la muqueuse intestinale.

8° Il existe aussi une véritable excrétion gastrique de vibrons. Ceux-ci peuvent arriver, par derrière, c'est-à-dire par la circulation générale, dans les parois de l'estomac. Là, leur présence détermine des altérations anatomiques et fonctionnelles : œdème du tissu conjonctif sous-muqueux et interglandulaire, chute de l'épithélium de la muqueuse, lésions profondes des éléments constitutifs des glandes peptogastriques, hypersécrétion aqueuse ou mucoséreuse.

9° Lorsque, à cause de ces altérations la réaction du contenu de l'estomac devient alcaline, les vibrons injectés dans le péritoine et expulsés à travers les parois du ventricule se développent abondamment dans le contenu de ce dernier.

10° L'ablation de l'épiploon, en supprimant, dans le péritoine, un organe d'enrichissement phagocytaire et, en même temps, un facteur efficace de barrage pour la défense du réseau lymphatique sous-séreux, favorise et rend beaucoup plus graves les gastro-entérites cholériques d'origine péritonéale.

11° La connaissance de ces faits rend plus compréhensible le mécanisme d'action, si controversé, des « immunisations non spécifiques » contre le choléra péritonéal.

III

Gastro-entérotropisme des vibrons cholériques. Reproduction expérimentale du tableau anatomique et bactériologique du choléra humain (1).

1. — LE GASTRO-ENTÉROTROPISME DES VIBRIONS : LEUR EXCRÉTION ORALE ET URINAIRE.

Passons maintenant au deuxième groupe d'expériences, c'est-à-dire à celles de la série D, qu'on a effectuées en injec-

(1) SANARELLI, Le gastro-entérotropisme des vibrons. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 17 mars 1919, 168, p. 578.

tant les vibrions, à petites doses, directement dans les veines.

Ces expériences ont donné des résultats encore plus démonstratifs que les précédentes. La dose injectée dans les veines représente la sixième partie (chez les cobayes de grosse taille, moins encore !) de la dose minima mortelle requise par les injections péritonéales.

Après ce que nous avons dit sur l'exode des vibrions à travers les vaisseaux lymphatiques péritonéaux et l'origine indiscutablement sanguine de la gastro-entérite cholérique qui en découle, l'injection des vibrions directement dans les veines équivaut, dose à part, à l'injection dans la cavité péritonéale.

On a eu soin que les animaux choisis fussent toujours de plus grande taille. On a fait les injections dans une des jugulaires.

La mort des cobayes inoculés dans les veines avec les doses indiquées plus haut ne survient jamais dans un délai constant.

Le plus ou moins de résistance de chacun des animaux se manifeste ici d'une façon extrêmement variable. Mais cette irrégularité qui, de prime abord, paraîtrait embarrassante et défavorable à toute étude méthodique, permet au contraire de surprendre dans ses différentes phases le processus biologique de la maladie vibronienne dans les cobayes et d'en tirer aussi de plus larges connaissances pathogéniques. De fait, indépendamment de leur poids, les animaux peuvent, même s'ils sont inoculés avec la même dose, succomber au bout de 12 heures comme au bout de 12 jours !

Dans le premier cas, la résistance naturelle est minime ou nulle, et la mort survient, comme on se l'explique aisément, avec le tableau bactériologique de la septicémie.

Quand, au contraire, la résistance naturelle est plus forte, la bactériémie est simplement transitoire, les vibrions se cantonnent dans les tissus et dans les organes qu'ils préfèrent, en y déterminant cette prolifération et ces lésions spécifiques qui seront décrites plus loin.

Série D.

COBAYE n° 1 de 570 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture de vingt-quatre heures. Mort après douze heures.

Autopsie: — Faible exsudat séreux-hématoire dans le péritoine.. Anses intestinales d'aspect presque normal. Seulement le duodénum et une portion

étendue du jéjunum sont diarrhéiques, avec contenu jaunâtre, trouble, riche en éléments épithéliaux. La vessie contient peu d'urine albumineuse, très trouble à cause de la présence d'épithéliums desquamés et très riche en spermatozoïdes.

Examen microscopique. — La recherche des vibrions dans les préparations est négative pour le sang et pour les diverses portions de l'intestin grêle. On en trouve pourtant dans la bile et dans le contenu de l'iléum.

TABLEAU X.

ENSEMLEMENTS du:	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	6	0	—	+
Sang	+++	0	—	+
Rate	+++	0	—	+
Rein	+++	0	—	+
Foie	+++	0	—	+
Bile	∞	0	—	+
Estomac	0	0	—	0
Duodénum	+++	0	—	+
Jéjunum diarrhéique	++	0	—	+
— non diarrh	∞	0	+	+
Iléum	∞	0	+	+
Cæcum	+++	+ colibacilles.	+	+
Urine	1	0	—	+

L'interprétation de cette première expérience est évidente. L'animal est mort de septicémie vibronienne. Il s'agissait ici d'un sujet doué d'une grande sensibilité envers les vibrions inoculés. Du sang, ceux-ci ont réussi à passer, bien qu'en petit nombre, même dans le péritoine et dans l'urine. La présence, dans la vessie, d'urine albumineuse atteste peut-être que les vibrions n'ont pu traverser le filtre rénal que parce qu'il était déjà anatomiquement altéré.

D'ailleurs, la présence des vibrions dans l'urine est une constatation qui n'a rien d'exceptionnel.

En examinant à Calcutta l'urine de 55 cholériques, Greig (1) a isolé le vibron 8 fois.

Le tableau bactériologique révèle immédiatement, ici aussi, les émonctoires principaux des vibrions : la bile et l'iléum.

(1) Preliminary note on the occurrence of *Comma bacillus* in the urine of cases of cholera. *The Indian Journ. of Med. Research.*, 1913, 4, p. 44.

Quant à la bile, nous avons déjà vu, dans les précédentes expériences, et nous verrons encore plus loin, que les voies biliaires représentent, dans le choléra, un émonctoire des plus constants et des plus précoce. Elles restent aussi, avec les dernières portions du canal digestif, le siège le plus persistant du vibron cholérique. Dans la vésicule biliaire des lapins injectés par voie endoveineuse, j'ai retrouvé et isolé le vibron même après cent jours !

Cela confirme les observations de Greig (1). Celui-ci, à l'examen de 271 cas de choléra, a constaté 81 fois la présence de vibron cholériques dans les voies biliaires. Mais Greig est d'avis, comme tous les auteurs, que les vibrons arrivent dans l'appareil biliaire, directement ou indirectement, de l'intestin. Nos expériences démontrent, au contraire, que l'infection biliaire peut être d'origine hématique.

Il ne faut pas s'étonner de ce que, dans le contenu diarrhéique de l'intestin grêle, le nombre des vibrons cultivés a été moindre que dans la portion non diarrhéique. Un transsudat intestinal copieux, surtout si ce transsudat est essentiellement séreux ou muqueux, n'implique pas toujours abondance de vibrons.

Le transsudat simplement muqueux ou séro-muqueux caractérise d'ordinaire les cas très aigus.

Les vibrons sont, au contraire, bien plus nombreux là où le contenu intestinal n'est pas délayé par un excès de liquide transsudé, d'une façon aiguë, par l'intestin.

Les vibrons se trouvent en plus grande quantité (quelquefois comme dans une culture pure !) non seulement dans l'iléum, où l'on en trouve presque toujours, même quand ils semblent absents ailleurs, mais aussi dans les portions d'intestin qui sont remplies d'un contenu d'aspect crémeux. Le transsudat de cette apparence est constitué exclusivement par des détritus provenant du sphacèle de la muqueuse et, pour cela, est plus riche en vibrons. On l'observe plus spécialement chez les lapins, surtout lorsque la maladie a duré quelques jours.

Cobaye n° 2 de 420 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture de vingt-quatre heures. Mort après deux jours.

Autopsie. — Aspect cholérique de toute la masse intestinale. Le sang est

(1) Note on the occurrence of the Cholera vibrios in the biliary passages. *The Lancet*, 23 novembre 1912, p. 1423.

épais et noirâtre. L'estomac est rempli de liquide aqueux et présente une réaction légèrement alcaline; il contient encore des résidus d'aliments herbacés. La muqueuse gastrique paraît, en grande partie, comme corrodée.

Examen microscopique. — La recherche des vibrions dans le sang et dans le péritoine est négative. Le duodénum montre une flore microbienne variée et de rares vibrions. Le long de tout l'intestin grêle, jusqu'à la valvule iléo-cæcale, le contenu présente de grandes quantités de vibrions, épars un peu partout. Au milieu de la flore microbienne variée du contenu cæcal, on observe beaucoup de vibrions. La bile est transformée en une culture pure de vibrions.

TABLEAU XI.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	0	7 <i>B. fluorescens</i> .	—	0
Sang	++	30 0/0	—	+
Rate	+++	50 0/0	—	+
Rein	+	50 0/0	—	+
Foie	+++	50 0/0	—	+
Bile.	+++	50 0/0	—	+
Estomac	0	++	+	+
Duodénum	∞	30 0/0	+	+
Jéjunum (I)	∞	4 0/0	+	+
— (II)	∞	3 0/0	+	+
Iléum.	∞	1 0/0	+	+
Cæcum	∞	60 0/0	+	+
Urine	0	50 0/0	—	0
Bouche	0	Cocci et autres bac- téries.	—	+

Ce cas aussi est intéressant à cause de l'infection secondaire qu'a déterminée un bacille banal fluorescent. Ce bacille a envahi tout l'organisme et est passé jusque dans l'urine. Quant aux vibrions, ils ont manifesté, ici aussi, l'habituel afflux très accentué vers les voies digestives, correspondant à une diminution évidente dans le sang.

La réaction légèrement alcaline du contenu gastrique a permis également, dans ce cas, la survie de quelques vibrions. Le fait que les vibrions se sont développés seulement du matériel plus abondant ensemencé dans l'eau peptonée et non des ensemencements sur gélose démontre que, dans le contenu gastrique, ils devaient se trouver en petit nombre et que, par

conséquent, le changement de réaction du contenu lui-même devait dater de peu de temps.

Le fait le plus intéressant de ce tableau bactériologique reste cependant l'isolement du vibron de la cavité orale.

La recherche des vibrions dans la cavité orale des cobayes se fait d'une manière très simple.

Après avoir flambé, à la flamme d'un bec Bunsen, le museau de l'animal, on ouvre la bouche au moyen d'une robuste pince flambée et, avec une grosse pipette, on fait gargouiller dans l'arrière-bouche un peu d'eau peptonée qui se répartit, ensuite, dans les divers tubes de culture.

L'excrétion des vibrions de la muqueuse orale, chez les cobayes qui meurent d'infection vibronienne non galopante, représente un fait très fréquent. Comme nous le constaterons plus loin, il est indépendant de la présence contemporaine des vibrions dans le sang circulant. Ce n'est donc pas un phénomène lié à l'état de vibronémie. Il prend, par conséquent, une signification analogue à celle de l'excrétion gastrique et intestinale.

On pourrait faire deux objections : 1^o la possibilité d'une infection de la muqueuse orale, au moyen des aliments accidentellement souillés de déjections ; 2^o la possibilité d'une infection par le regorgement du contenu gastrique, très fréquent chez les cobayes. Mais le premier cas est peu probable : le cobaye inoculé avec une dose mortelle de vibrions cesse presque aussitôt de prendre de la nourriture. En effet, son estomac se vide peu à peu, à mesure que le contenu devient séreux, alcalin et riche en vibrions. D'autre part, j'ai observé que les vibrions déposés sur la muqueuse orale des cobayes normaux disparaissent avec une extrême rapidité : en quelques heures ! Enfin, il faut observer que la présence des vibrions est presque constante dans la gorge des cobayes qui meurent d'infection cholérique plus lente, tandis qu'ils manquent toujours dans les cas plus ou moins aigus, comme aussi dans les témoins sains, même lorsque ceux-ci sont tenus ensemble, sans aucune précaution, dans la même cage, avec les cobayes infectés.

Quant au deuxième doute, je me borne à remarquer que — comme nous le verrons dans un prochain mémoire — l'excrétion orale des vibrions représente un phénomène constant même chez les lapins adultes ou à la mamelle qui meurent de

choléra expérimental, procuré par voie parentérale. Or, le contenu gastrique des lapins, adultes ou nouveau-nés, même quand ils meurent au bout d'une longue maladie, reste toujours très acide, bactéricide et, pour cela, stérile en vibrions ; il est donc dans l'impossibilité absolue de contaminer, par regorgement, la muqueuse bucco-pharyngée.

Du reste, le fait d'une excrétion vibrionienne orale ne doit pas nous étonner.

Depuis longtemps, on considère les amygdales, qui, sur une longue surface, sont en contact immédiat avec la cavité bucco-pharyngée, non seulement comme des organes d'absorption ou d'entrée, aussi bien pour les particules inertes que pour les microbes, mais aussi comme des organes d'élimination et comme des portes de sortie.

Dès 1886, Siebel (1), en injectant dans le sang des corpuscules inertes (carmin, vermillon), vit que ceux-ci s'éliminent non seulement à travers les follicules lymphatiques de l'intestin grêle, mais aussi par la surface des amygdales.

Les expériences successives de Federici (2), de Schönemann (3), et plus spécialement celles du laryngologue F. Henke (4) ont confirmé ces résultats à l'égard des microbes.

Les recherches de ce dernier, exécutées sur l'homme vivant et sur le cadavre, ont donné des résultats extrêmement démonstratifs.

Henke, avant de procéder à l'ablation des amygdales, déposait, sur la muqueuse des cornets d'une narine du sujet à opérer, de petites quantités de noir animal, puis opérait à la distance de plusieurs heures ou de plusieurs jours. Il a réussi, de cette façon, à observer qu'une grande quantité du noir animal déposé dans une narine se retrouvait, après vingt-quatre heures déjà, dans l'amygdale du côté opposé. Les granulations noires se retrouvaient toujours dans les espaces lymphatiques

(1) Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. *Virchow's Arch.*, 1886, **104**, 514.

(2) Sul meccanismo e significato probabile della emigrazione dei leucociti attraverso l'epitelio delle tonsille palatine. *Atti dell'VIII Congresso della Soc. ital. di Laringologia in Siena*, Napoli, 1905, p. 144.

(3) Zur Physiologie u. Pathologie der Tonsillen. *Arch. für Laryngol. u. Rhinol.*, 1909, **22**, p. 251.

(4) Neue experimentelle Feststellungen über die physiologische Bedeutung der Tonsillen. *Arch. f. Laryngol. u. Rhinol.*, 1914, **28**, p. 230.

périvasculaires. L'examen microscopique et les expériences effectuées sur des cadavres démontrent que les grains s'éliminent en masse, à travers l'épithélium, grâce à un courant qui les entraîne mécaniquement, à travers le tissu des amygdales, de sa partie profonde vers la surface bucco-pharyngée.

Concluons :

A travers la surface libre de l'amygdale, dont l'ampleur est considérablement augmentée par les dépressions et par les cryptes, l'organisme expulse une partie des éléments étrangers apportés par le courant lymphatique.

Le même phénomène se produit très probablement aussi pour les microbes, à tel point que quelques auteurs ne sont plus aujourd'hui éloignés d'admettre que, dans la majeure partie des amygdalites, l'agent infectieux ne provient pas de la surface de l'amygdale, mais arrive à cet organe, parfois de loin, à travers les voies lymphatiques.

Dans ces cas, la pénétration de l'agent infectieux se produirait plutôt à travers les narines, le sinus maxillaire et la muqueuse bucco-pharyngée.

Récemment encore, Eggebrecht (1), dans plus de 4 p. 100 des convalescents et des guéris de fièvre typhoïde, aurait constaté dans la mucosité de l'amygdale, de la gorge et de la langue, la présence du bacille typhique. Dans aucun de ces cas d'excrétion buccale, l'auteur n'aurait réussi à isoler les bacilles éberthiens des déjections.

Il s'agit donc, dans ces cas, de décharges vibroniennes ; salivaires, tonsillaires, folliculaires ou simplement muqueuses, analogues aux décharges gastro-intestinales.

On sait bien que des décharges microbiennes salivaires ont été depuis longtemps signalées par différents auteurs, dans de graves infections générales dues aux staphylocoques, aux streptocoques, aux tétragènes, etc.

En ce qui concerne les cobayes inoculés par voie parentérale avec cultures de vibrions cholériques, on peut donc admettre que toute la surface muqueuse du canal digestif, de la bouche jusqu'au rectum, représente une surface excrétrice ou expulsive ininterrompue de vibrions.

(1) Porteurs de bacilles typhiques dans la bouche. Analysé dans le *Bulletin de l'Office Internat. d'Hygiène publique*, 1916, p. 996.

COBAYE n° 3 de 680 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture de vingt-quatre heures. Mort après trois jours. Pendant la maladie, le poids de l'animal a diminué de 80 grammes.

Autopsie. — Le tableau abdominal est extrêmement caractéristique. Du duodénum à l'iléum, tout le canal digestif paraît très distendu par un contenu aqueux, en certains endroits verdâtre et en d'autres incolore. Il contient en suspension une quantité de flocons de mucus et de lambeaux de muqueuse. Quelques anses de l'intestin grêle ont une coloration simplement rose et sont très hyperhémiques ; d'autres sont de couleur hortensia ou verdâtre à cause de la transparence de leur contenu. L'estomac contient beaucoup de liquide de réaction alcaline. Le cæcum aussi est plein de liquide verdâtre très fluide, presque aqueux. La rate et le foie sont d'aspect normal, mais les reins présentent les signes d'une gloméronéphrite. La vésicule biliaire est énormément distendue et contient environ 5 cent. cubes de bile verte. La vessie urinaire est rétractée et vide. On réussit à aspirer 1/2 cent. cube d'urine qui, chauffée dans la même pipette, se coagule comme si elle était de l'albumine d'œuf.

Examen microscopique. *Duodénum.* Présence de vibrios, [de bacilles et de streptocoques; *Jéjunum* : son contenu dans les préparations colorées avec fuchsine phénique, paraît une culture pure de vibrios. Aussi, dans les préparations faites avec le contenu de l'iléum, du côlon et du cæcum, on trouve des vibrios en quantité innombrable. La bile est une culture pure de vibrios.

TABLEAU XII.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrios	Colonies d'autres germes		
Péritoine	7	0	—	+
Sang	20	++ pneumocoques.	—	+
Rate	35	10 —	—	+
Rein droit	10	1 —	—	+
— gauche	1	0	—	+
Foie	35	++ pneumocoques.	—	+
Bile.	∞	0	+	+
Estomac	++	+ colibacilles.	+	+
Duodénum	∞	10/0 —	+	+
Jéjunum (rose) . . .	∞	10/0 —	+	+
— (hortensia)	∞	10/0 —	+	+
— (vert)	∞	10/0 —	+	+
— — —	∞	10 0/0 —	+	+
Iléum.	∞	10 0/0 —	+	+
Côlon.	∞	10 0/0 —	+	+
Cæcum	∞	10 0/0 —	+	+
Urine	∞	0	—	+
Bouche	»	»	»	+

Dans cette expérience, qui a eu la durée d'un cas de choléra humain à marche rapide (1-3 jours), la localisation intestinale des vibrions commence déjà à se dessiner d'une façon plus nette.

L'apparition dans le sang d'un pneumocoque est due très probablement à une infection pré-mortelle, car le cobaye normal est notablement assez résistant au pneumocoque. La pénétration de ce microbe dans la circulation atteste la forte diminution de résistance présentée par l'animal après 3 jours de maladie. Il est probable que cette même condition d'extrême réceptivité a, dans ce cas, favorisé le retour dans la circulation d'une certaine quantité de vibrions qui s'étaient déjà concentrés et développés, pendant ce temps, dans des proportions véritablement prodigieuses, dans les parois intestinales. De fait, dans le même intestin, ils avaient fini par rester presque les seuls représentants de la flore cultivable. Le colibacille était réduit à des proportions négligeables.

A remarquer, ici aussi, la présence des vibrions dans le contenu gastrique, dans la cavité orale et dans l'urine, où ils s'étaient également multipliés.

Ce premier groupe d'expériences de la série D met déjà en lumière quelques faits nouveaux qu'il convient de retenir :

1^o La plus ou moins grande quantité de vibrions contenus dans les différentes portions du canal intestinal n'est nullement en rapport avec l'état plus ou moins diarrhéique de ces portions;

2^o Dans les cas d'infection cholérique à marche plus lente, la muqueuse bucco-pharyngée devient, elle aussi, une voie d'excrétion des vibrions.

2. — COMMENT ON PEUT OBSERVER, CHEZ LES COBAYES, LA REPRODUCTION EXPÉRIMENTALE DU TABLEAU ANATOMIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE DU CHOLÉRA HUMAIN.

Mais c'est surtout dans le deuxième et dernier groupe d'expériences de cette série D, que nous retrouverons à l'autopsie d'animaux morts après 5, 8 et 12 jours de maladie, une plus nette reproduction anatomique et bactériologique du choléra humain.

A mesure que la maladie se prolonge, l'entérotropisme des vibrions devient de plus en plus manifeste, de plus en plus défini et de plus en plus net, à tel point qu'il prend le caractère d'une *localisation spécifique exclusive*.

Le séjour des vibrions le long des parois du canal digestif n'étant pas sans avoir de graves conséquences locales, le tableau final qui en résulte ne laisse plus, expérimentalement, rien à désirer.

COBAYE n° 4 de 630 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture en vingt-quatre heures. Mort après cinq jours.

L'animal est sacrifié dans la période de l'agonie. Pendant la maladie, son poids a diminué de 170 grammes.

Autopsie. — Tout l'écheveau intestinal est diarrhéique. Le duodénum est rouge et dilaté par une grande quantité de sérosités muqueuses. Tout le jéjunum, arborisé par une intense hyperhémie veineuse, de couleur rose, avec des taches jaunâtres ou hortensia est rempli d'un liquide séreux, transparent, de couleur jaune-vertâtre, et présente en suspension des grumeaux et des flocons blanchâtres. Le côlon et le cæcum sont, eux aussi, nettement diarrhéiques. L'estomac, un peu réduit de proportions, présente des parois épaissees par une infiltration œdémateuse du conjonctif de soutien; son contenu aqueux, un peu trouble, présente une réaction alcaline. La rate et le foie sont normaux. Les reins paraissent légèrement hyperhémiques. La vessie urinaire est à demi vide et le peu d'urine qui s'y trouve, de réaction légèrement acide, contient de l'albumine. Les vésicules séminales sont très dilatées.

Examen microscopique. — Présence des vibrions en quantité variable le long de tout le canal digestif : très abondants dans le contenu de l'iléum, en culture pure dans la bile.

TABLEAU XIII.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	0	0	—	0
Sang	0	0	—	0
Rate	0	0	—	0
Rein droit	0	0	—	0
— gauche	0	0	—	0
Testicule	0	0	—	0
Vésicules séminales	0	0	—	0
Urine	0	0	—	0
Foie	8	0	—	+
Bile.	8	0	—	+
Estomac	∞	+ colibacilles.	+	+
Duodénum	∞	10/0 —	+	+
Jéjunum (I)	∞	40/0 —	+	+
— (II).	++	50/0 —	+	+
Iléum.	∞	15/0/0 —	+	+
Cæcum	∞	50/0/0 —	+	+
Bouche	»	»	»	0

Ce cas est vraiment typique et offre un tableau bactériologique absolument identique à celui d'un cas certain de choléra humain de *durée ordinaire* (4-6 jours).

Le tropisme intestinal des vibrions cholériques ne pourrait recevoir une démonstration plus éloquente que celle-ci. En considérant l'énorme quantité de vibrions trouvés, à l'autopsie, le long du *canal digestif seul*, on hésiterait presque à croire que cet animal ait reçu l'injection du virus par voie parentérale!

Les vibrions isolés du tissu hépatique sont évidemment d'origine biliaire. Quand la vésicule biliaire se transforme en une ampoule de culture vibronienne, les vibrions peuvent facilement pulluler le long de toute l'arborescence hépatique des canaux biliaires et être, par conséquent, aspirés à l'aide de la pipette, avec le suc hépatique.

Dans ce cas l'excrétion orale des vibrions a fait défaut.

COBAYE n° 5 de 640 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture de vingt-quatre heures. Mort après huit jours. Inoculé le 11 août, l'animal meurt le soir du 19, après avoir perdu 240 grammes de son poids.

Autopsie. — Exécutée aussitôt après la mort. Tableau abdominal important. Toute la masse intestinale paraît dilatée et remplie de liquide diarrhéique. Le duodénum et le jéjunum sont remplis de liquide aqueux, hématique, flottant, qui en a considérablement dilaté les parois. Celles-ci sont très amincies et transparentes, et offrent une teinte rose ou gris-jauâtre. Le côlon et le cæcum sont énormément dilatés et occupent, à eux seuls, tout le bassin, à la manière d'une grosse outre unique, allongée, dont le contenu liquide est flottant comme dans une besace remplie d'eau. Au moyen d'une grosse pipette en ampoule, on extrait de ce sac environ 50 cent. cubes de liquide trouble, aqueux, semblable à de l'eau sale, contenant en abondance des flocons et des détritus épithéliaux, sans résidus alimentaires.

L'estomac est à moitié vide; son contenu présente encore des caractères alimentaires et a une réaction légèrement acide. La rate est petite et flasque, les reins paraissent hyperhémiques et dégénérés; stase hépatique; vésicule biliaire remplie de bile hématique; vessie urinaire complètement contractée et vide.

Aucune trace de diarrhée, mais l'orifice anal aussi est sanguinolent et, le long du rectum, on trouve des mucosités sanguines.

Examen microscopique. — Le contenu du duodénum et d'une grande partie du jéjunum est une culture pure de vibrions. Dans la seconde portion du jéjunum, on aperçoit aussi beaucoup d'autres bactéries. Dans l'iléum, la flore microbienne est, comme d'habitude, très variée, et commence à prendre l'aspect ordinaire de la flore fécale. Le liquide aqueux contenu dans l'énorme sac constitué par le côlon et le gros intestin, riche en fragments de muqueuse et de détritus épithéliaux, présente une flore microbienne très variée, de type fécal,

avec une quantité innombrable de vibrions. Dans le rectum prédominent les bactéries (olibacilles), mais on observe aussi des vibrions. La bile est une culture vibronienne pure.

TABLEAU XIV.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION de la lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonisée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	0	0	—	0
Sang	0	0	—	0
Rate	0	0	—	0
Rein droit.	0	0	—	0
— gauche	0	0	—	0
Foie	0	0	—	0
Bile.	∞	0	—	+
Estomac	»	0	+	+
Duodénum	∞		—	+
Jéjunum (1 ^{er}).	∞	0	—	+
— (2 ^e)	∞	40/0 colibacilles.	+	+
— (3 ^e)	+++	50/0 —	+	+
Iléum.	+++	35/0 —	+	+
Côlon. Cæcum	+++	35/0 —	+	+
Rectum	”	”	+	+
Bouche	”	”	+	+

L'importance de ce cas ne consiste pas seulement dans la localisation exclusivement intestinale des vibrions et dans leur amas énorme le long de tout le canal digestif. Nous nous trouvons ici en face de l'imposante démonstration de l'action délétère produite par eux dans les tissus des parois intestinales.

Du pylore à l'iléum l'action toxique, locale, des vibrions s'est bornée à provoquer le flux habituel séro-muqueux et à efflanquer plus ou moins fortement les parois intestinales. Mais, dans le côlon et le cæcum, ces faits ont pris des proportions que je n'avais jamais vues auparavant. La paralysie musculaire du gros intestin, déterminée probablement par l'action toxique interparietale des vibrions, aggravée par l'augmentation progressive du flux intestinal, a fini par tendre tout le côlon et le cæcum, en les fondant et en les transformant tous les deux en un immense cloaque dont on a pu extraire 50 cent. cubes de liquide aqueux : une culture impure de vibrions ! Il s'agit d'un cas certainement exceptionnel

parce que, d'ordinaire, le cæcum et aussi le côlon, dans l'infection vibrionienne des cobayes comme dans celle des lapins, réagissent beaucoup moins que les autres portions du canal digestif à l'action toxique des microbes sur la paroi. On peut même dire que, dans la très grande majorité des cas, ils ne réagissent pas du tout.

Dans ce cas, au contraire, nous nous sommes trouvés en face d'un magnifique exemple de *choléra sec*, dû à l'état paralytique de la musculature intestinale, absolument analogue à celui qui a été décrit chez l'homme, lorsque la transsudation qui a lieu dans l'intestin n'est pas évacuée.

Nous verrons, dans une autre occasion, que ce phénomène se reproduit habituellement dans tous les jeunes lapins qui meurent de choléra.

Dans ce cobaye n° 5 aussi, on a constaté l'excrétion des vibrios aussi bien dans la cavité gastrique que dans la cavité orale.

La durée du processus morbide, exceptionnelle pour les cobayes, mais comparable à un cas de choléra humain à *marche moyenne* (7-10 jours), a fait penser, malgré les dernières recherches de Greig, à la possibilité d'une éventuelle apparition d'agglutinines dans le sang.

D'après Greig (1), dans les cas mortels de choléra humain, les agglutinines seraient, en général, absentes. Dans les cas non mortels, elles apparaîtraient, dans le sang, à la sixième journée.

Par la centrifugation du sang extrait du cœur de ce cobaye n° 5, j'ai réussi à obtenir un peu de sérum. Celui-ci manifestait, sur les vibrios, un pouvoir agglutinant 1 : 50. Cela prouve que, même dans les cas mortels, quand la maladie a eu une durée suffisante, l'apparition d'agglutinines dans le sang circulant est possible.

COBAYE n° 6 de 480 grammes. — Injection endoveineuse de 1/6 de culture de vingt-quatre heures. Mort après douze jours. L'animal, inoculé le 13 août, meurt le 25 du même mois après avoir perdu 230 grammes de son poids.

Autopsie. — Emaciation accentuée. Muscles amincis et presque atrophiés ; organes intérieurs réduits de volume et profondément anémis. Cavité péritonéale sèche, estomac réduit de capacité avec parois amincies et contenu

(1) The agglutinins in the blood of cholera cases. *The Indian Journ. of Med. Research*, 1915, 2, 733.

aqueux de réaction alcaline. Intestin grêle avec parois amincies et transparentes, presque complètement vide, sauf quelques anses de couleur jaunâtre qui présentent un contenu diarrhéique, riche en éléments épithéliaux. Côlon et cæcum également réduits, avec peu de contenu, de consistance ordinaire, de couleur jaunâtre. Rate normale. Vessie contenant 0 c. c. 5 d'urine très albumineuse. Bile trouble à cause de l'abondant contenu d'éléments épithéliaux desquamés.

Examen microscopique. — Présence de vibrions, en grande quantité, le long de tout le canal digestif, du pylore à l'iléum. Au milieu des espèces fécales, normales, les vibrions sont également abondants dans le côlon et dans le cæcum. Dans la bile, ils se trouvent en culture pure.

TABLEAU XV.

ENSEMLEMENTS du	CULTURES SUR GÉLOSE		FERMENTA- TION du lactose	VIBRIONS dans l'eau peptonée
	Colonies de vibrions	Colonies d'autres germes		
Péritoine	0	0	—	0
Sang	0	100 streptocoques.	—	0
Rate	0	—	—	0
Rein droit.	0	—	—	0
— gauche	0	—	—	0
Foie.	20	150 streptocoques.	—	+
Bile.	~	—	—	+
Estomac	»	»	»	+
Duodénum	∞	—	—	+
Intestin grêle.	∞	—	—	+
Iléum.	++	—	—	+
Cæcum	++	25 0/0 colibacilles.	+	+
Urine.	0	0	—	0
Bouche	∞	+ streptocoques.	—	+

Dans cette dernière expérience de la série D, comparable, pour la durée du processus morbide, à un cas de choléra humain à forme lente ou prolongée (10-15 jours), on a eu à peu près la répétition du tableau bactériologique précédent.

Il y a eu ici, de plus, l'irruption du streptocoque dans la circulation sanguine. Il s'agit probablement d'une invasion très mortelle favorisée par l'état de profonde émaciation et, par suite, d'extrême réceptivité de l'animal.

On sait que, même dans le choléra humain, non seulement à l'autopsie pratiquée peu de temps après la mort, mais aussi dans la période de réaction et pendant la convalescence même, on peut constater des invasions, des complications et des loca-

lisations secondaires, dans le sang ou dans les différents organes des microbes pathogènes les plus variés, hôtes habituels des surfaces muqueuses. Parmi ces microbes, les plus communs sont précisément les streptocoques, les colibacilles, les pyogènes, etc.

Mais le fait le plus intéressant de cette expérience se rapporte à la flore du canal digestif représentée tout le long du canal, du pylore à la valvule iléo-cæcale, par les vibrions seuls ! Le colibacille y était complètement absent.

Ce tableau confirme une notion que j'ai eu lieu de confirmer, de la façon la plus précise, au cours de nombreuses expériences non seulement sur les cobayes, mais encore sur les lapins et sur les chiens. Contrairement à ce qu'on croit en général, l'intestin grêle de ces animaux ne possède nullement une flore microbienne propre ou constante. La prétenue constance de certaines espèces, par exemple du colibacille, n'est rien moins que démontrable.

L'intestin grêle, dans toute sa longueur, y compris le duodénum, est au contraire très pauvre en microbes, quand il est vide de matières alimentaires, comme cela arrive presque toujours. Souvent, j'ai trouvé des portions d'intestin complètement stériles.

En tout cas, l'étonnante pureté absolue du contenu vibriognen intestinal indique, dans ce cas, que les streptocoques trouvés dans le sang et dans les différents organes étaient de provenance orale. Le tableau bactériologique de la bouche, qu'on a trouvée, à l'autopsie, pullulant de vibrions et de streptocoques non seulement confirme encore une fois le fait de l'excrétion orale des bacilles virgule, mais fait penser aussi à l'origine bucco-pharyngée probable de quelques infections du sang, primaires ou secondaires.

Les résultats de ces dernières expériences nous autorisent donc à admettre comme bien établis les faits suivants :

1^o Il est possible d'obtenir expérimentalement, sans artifices particuliers, chez les cobayes inoculés avec des vibrions par la voie parentérale, un tableau anatomique et bactériologique absolument égal au tableau du plus typique choléra humain ;

2^o Dans ces cas, tout le contenu intestinal peut être souvent

constitué par une culture très riche, absolument pure, de vibrios ;

3^o Dans quelques cas exceptionnels, on peut observer aussi une impressionnante reproduction, anatomique et bactériologique, de cette forme paralytique intestinale qui a été décrite chez l'homme sous le nom de *choléra sec* ;

4^o Contrairement à ce qu'on croit en général, même dans les infections vibrioniennes à issue mortelle, mais à marche plus lente, les agglutinines spécifiques peuvent aussi apparaître dans la circulation ;

5^o Dans les formes expérimentales à évolution prolongée, il peut se produire, comme dans le choléra humain, des irruptions dans le sang et des localisations multiples de microbes pathogènes qui sont les agents habituels des infections secondaires

3. — QUELQUES HYPOTHÈSES

SUR LA CAUSE DU GASTRO-ENTÉROTROPISME DES VIBRIONS.

De l'ensemble des expériences qui ont été exposées dans ces mémoires sur l'infection vibrionne des cobayes, il ressort particulièrement un fait autour duquel s'est construit peu à peu le complexe édifice pathogénique de cette maladie expérimentale, c'est-à-dire : la convergence élective vers les parois du canal digestif des vibrios introduits dans l'organisme par la voie parentérale et leur élimination gastro-intestinale.

Par conséquent, la pathogénie de ce processus morbide prend, elle aussi, au point de vue expérimental, la même physionomie qu'une autre maladie humaine qui, jusqu'en 1894, avait été regardée, sans contestations, comme une infection, d'origine et de siège typiquement intestinaux : la fièvre typhoïde.

Mes recherches conduites pendant les années 1892-93 dans le laboratoire du regretté professeur Metchnikoff, à l'Institut Pasteur, m'ont amené, au contraire, surtout en me basant sur les faits expérimentaux, à regarder la fièvre typhoïde comme une infection générale à localisations électivement lymphatiques, avec manifestations secondaires de nature surtout toxique, à la charge de toutes les muqueuses en général et de la muqueuse intestinale en particulier. J'ai donc exclu dès lors que le siège primitif du virus typhique fût dans le

contenu intestinal et que les altérations caractéristiques de la maladie dussent être imputées à un poison spécifique, produit dans le canal digestif même et absorbé ensuite par la muqueuse intestinale, comme on le croyait alors. J'affirmai que le poison typhique était élaboré dans les tissus et atteignait les parois intestinales en agissant *par derrière* (1).

La fièvre typhoïde, disais-je, ne doit pas être considérée comme une maladie de l'intestin, pas plus que la variole ne doit être considérée comme une maladie de la peau !

Depuis cette époque, les opinions des pathologistes et des médecins se sont beaucoup modifiées sur ce point. On tend même aujourd'hui à aller à un excès opposé ! De fait, quelques auteurs, en se basant sur les tableaux de l'hémoculture, tendraient même à regarder la fièvre typhoïde comme une véritable septicémie (2).

Mais c'est là peut-être une exagération. Les bacilles typhiques se multiplient dans l'organisme animal, surtout dans les organes lymphatiques et dans les cavités lymphatiques (séreuses). Leur apparition dans le sang est due à des décharges bacillaires analogues à celles que l'on observe dans l'infection vibronienne expérimentale. Il s'agit donc d'une bacillémie et non d'une septicémie. Les résultats de l'hémoculture le confirment : celle-ci, en effet, n'est généralement positive que plusieurs jours après le commencement de la fièvre typhoïde.

Chez les animaux inoculés par voie parentérale avec les vibrios cholériques, ceux-ci apparaissent aussi régulièrement dans le sang. Mais, comme on l'a vu, il s'agit de décharges transitoires, de bacillémies fugitives.

On observe également le même phénomène chez l'homme et il serait inexact de parler de septicémie !

Dans un prochain mémoire, nous nous occuperons de la manière de reproduire expérimentalement, chez les animaux non seulement le tableau anatomique et bacteriologique du choléra, mais aussi l'attaque aiguë de l'algidité cholérique, avec tout le cortège des altérations viscérales et humorales, si nombreuses, et si imposantes, qui sont caractéristiques de

(1) Etudes sur la fièvre typhoïde expérimentale (1^{er}, 2^e, 3^e mémoires). Ces Annales, 1892, p. 721 et 1894, p. 193 et 353.

(2) Ch. RICHEZ fils, *Loc. cit.*, p. 27.

l'infection vibronienne humaine. Nous pourrons alors comprendre plus aisément la façon dont se comportent les vibrions à l'égard de la circulation du sang.

Mais, en attendant, une question se présente : pourquoi les vibrions cholériques se dirigent-ils électivement vers les parois gastro-intestinales ?

L'excrétion gastro-intestinale des vibrions, à part la considérable sensibilité élective qu'offre l'appareil digestif vis-à-vis de leur poison, remplit-il simplement le rôle d'un émonctoire qui élimine de l'organisme les vibrions, comme si ceux-ci étaient des éléments hétérogènes qu'il faut expulser, ou bien, dans ce phénomène, quelque chose de plus spécifiquement vital entre-t-il en jeu ?

Sont-ce les leucocytes qui entraînent les vibrions vers l'émonctoire intestinal, par un phénomène analogue à celui qui a été décrit par Stassano (1) à propos de l'élimination intestinale de certains sels et de certains poisons, ou bien s'agit-il d'un phénomène de *tropisme* spécifique, analogue au *tactisme* de certains parasites animaux ?

On ne doit pas oublier, en effet, que les vibrions présents dans l'organisme ne se bornent pas simplement à vivre et à se multiplier. Comme nous l'avons déjà vu, ils sont doués d'une mobilité extraordinaire et leur organe de locomotion, quoique constitué par un seul cil vibratile, leur imprime une vitesse telle qu'elle n'est dépassée par aucun autre microbe.

Or on connaît les tendances de certains parasites qui, après avoir pénétré dans l'organisme animal, atteignent l'organe d'élection ou d'élimination en parcourant des voies centrifuges ou centripètes.

Aux premiers appartiennent tous ceux qui de l'intestin et des vaisseaux lymphatiques profonds se portent, par des voies diverses, à la périphérie. Les *oncosphères* de certains ténias, arrivées dans l'intestin, émigrent et s'établissent dans les organes ou tissus adaptés à leur développement ultérieur ; les embryons du *Tænia solium*, du *T. saginata* et du *Botriocephalus latus*, à peine libérés de leur coquille, dans l'estomac de leurs hôtes, émigrent et vont se localiser dans les muscles et

(1) Sur le rôle des leucocytes dans l'élimination. *C. R. Acad. des Sciences*, 1901, 133, p. 410. Voir aussi mon mémoire précédent.

dans le tissu conjonctif périmusculaire, où ils passent leur phase larvaire ; les embryons du *T. echinococcus* passent de l'intestin dans presque tous les organes et tissus, où ils se transforment en vésicules d'échinocoque ; les embryons du *T. cœnurus* et du *T. serialis* vont de l'intestin aux centres nerveux où ils deviennent, respectivement, *Cœnurus cerebralis* et *Cœnurus serialis*. De la même manière se comportent les distomes hépatique et lancéolé, qui arrivent dans l'intestin sous forme de cercaires et émigrent ensuite dans le foie ; le *Paragonimus Westermanni* qui va se localiser dans les poumons ; les trichines qui, de l'intestin vont s'enkyster dans les muscles et les microfilaires sanguicoles qui, des lymphatiques profonds, vont rejoindre les vaisseaux sanguins superficiels d'où elles sont sucées par le moustique qui est leur hôte intermédiaire.

A la deuxième catégorie appartiennent tous les autres parasites qui, d'une façon ou de l'autre, en suivant des voies diverses, pas toujours démontrées, vont de la périphérie vers le centre, c'est-à-dire de la surface cutanée aux différents organes intérieurs. Le *Schistosomum hæmatobium* semble en effet, en arrivant sur la peau de l'homme, sous forme de cercaire, s'insinuer dans l'épaisseur du tissu cutané et émigrer ensuite pour atteindre le siège d'élection (cercle portal ; branches mésentériques et spléniques ; veines vésicales, hémorroïdales et utérines). Il semble aussi que le *Schistosomum japonicum* pénètre par la voie cutanée et rejoigne ensuite le système veineux et artériel de l'intestin. Une démonstration très suggestive de l'émigration de la surface cutanée vers le contenu intestinal a été obtenue par les expériences de Looss, sur la pénétration des larves d'*Ankylostomum duodenale* par la voie cutanée. Les larves de ces vers, une fois qu'elles ont atteint, dans le milieu extérieur, le maximum de développement de vie larvaire, sont capables de pénétrer dans l'épaisseur de la peau, soit à travers les follicules des poils, soit par les pores, soit aussi par un point quelconque de la peau elle-même, et d'atteindre la cavité intestinale où elles deviennent adultes.

Quant à la route que les larves suivraient pour arriver dans l'intestin, on avait cru d'abord à un processus très compliqué décrit par Looss lui-même. Mais des expériences plus récentes

faites par Lambinet (1), par Calmette et Breton (2) et par Alessandrini (3) ont démontré non seulement que les larves d'*Ankylostomum* arrivent dans l'intestin des chiens et des chats, même si elles ont été injectées dans le péritoine, mais que, les sucs gastriques de ces animaux étant en état de détruire ces larves, celles-ci n'atteindraient jamais l'intestin.

Aussi n'admet-on plus aujourd'hui comme possible l'ingénieux, mais compliqué circuit de Looss, bien connu, mais on pense que les larves susdites passent directement des capillaires veineux du poumon dans les capillaires artériels et, de là, au cœur gauche et, par la grande circulation, aux parois de l'intestin. En effet, on a réussi à obtenir l'infection des animaux, même après avoir pratiqué sur eux l'œsophagostomie à la Pawlow.

De même que la pénétration de l'*Ankylostomum* dans la peau provoque des manifestations papuleuses et pustuleuses, le passage dans l'intestin semble aussi être précédé d'un bref arrêt des larves dans l'épaisseur de ses parois, au-dessous de la muqueuse. Là, quelques auteurs (Grassi, Niepce, Bilharz, etc.) ont remarqué des cavités remplies de sang, contenant de jeunes vers.

De plus récentes observations auraient permis de constater qu'un autre ver aussi, le *Strongyloides intestinalis*, pénétrerait dans l'intestin, comme l'*Ankylostomum*, à travers la peau.

Ces exemples tirés de la zoologie médicale trouvent-ils quelques points de ressemblance avec les localisations électives intestinales des vibrios cholériques, introduit dans l'organisme par voie parentérale ?

Afin d'éclaircir ce point le plus possible, j'ai voulu faire quelques expériences. J'ai voulu, dis-je, vérifier le degré d'attraction exercé sur les vibrios par le sérum du sang, par la sérosité péritonéale et par le suc de paroi intestinale de cobaye, en comparaison de l'attraction exercée, dans les mêmes conditions, par la simple eau peptonée.

(1) Ueber die Durchdringung der Larven des *Ankylostomum duodenale* durch die Haut. *Deutsche med. Woch.*, 1904, 30, n° 30, p. 1848.

(2) Note sur l'infection ankylostomiasique expérimentale chez le chien. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1905, n° 12, p. 312.

(3) Ulteriori osservazioni sul ciclo di sviluppo dell' *Uncinaria duodenalis* (Dub.). *Bollett. della Soc. zoologica italiana*, 1905, nos 4-5.

Une première série d'expériences a été effectuée en employant des tubes en U remplis de sable, égaux à ceux que *Carnot* et *Weill-Hallé* (1) ont conseillés pour l'isolement du bacille typhique.

Comme on le sait, les auteurs se sont proposés, par cette méthode, de tirer parti de la vitesse de locomotion possédée par le bacille typhique, pour obtenir son isolement d'un matériel impur, par exemple : des selles. Le matériel impur ayant étéensemencé dans une des deux branches du tube en U, le bacille typhique, plus rapide que les autres microbes, passerait le premier dans la branche opposée, en traversant avec une plus grande vitesse la haute couche de sable.

On a donc rempli les tubes de sable en U avec de l'eau pепtonée, on aensemencé les vibrions dans une des deux branches et, ensuite, on a tâché d'attirer les mêmes vibrions vers l'autre branche en laissant tomber dans celle-ci quelques gouttes de sérum frais de cobaye, de la sérosité péritonéale ou du suc entérique de cobaye normal. Ce suc a été préparé en émulsionnant, en sérum, la muqueuse de l'intestin grêle d'un cobaye normal, en délayant, à parties égales, avec une solution physiologique et en filtrant à travers une petite bougie Berkefeld.

En tenant les tubes en permanence dans la chambre étuve et en faisant des cultures avec des prélèvements périodiques de la branche stérile, on arrive à surprendre, avec une précision absolue, le moment où les vibrions, après avoir traversé le filtre de sable, sont passés de la surface du bras de départ à celle du bras d'arrivée.

Naturellement, on se servait, comme mesure de comparaison, de tubes de sable en U contenant seulement de l'eau pепtonée.

Je dirai tout de suite que les résultats de ces expériences comparatives laissent la plupart des fois à désirer, pour la régularité et la précision. Ce n'est qu'après un grand nombre d'essais que l'on réussit à tirer un critérium approximativement juste, sur l'existence ou le manque d'un pouvoir chimio-

(1) Notes pratiques sur la recherche du bacille typhique dans l'organisme. *La Presse Médicale*, 1913, p. 89.

tactique des vibrios envers le sérum et le suc entérique de cobaye.

Dans les tubes de contrôle, la double colonne de sable n'est traversée généralement par les vibrios qu'au bout de onze heures. Dans les tubes amorcés avec du sérum, avec de la sérosité péritonéale ou avec du suc entérique de cobaye, les vibrios passent d'ordinaire de l'un à l'autre bras un peu plus vite, dans environ dix heures.

L'avantage sur les tubes-témoins n'est pas grand, mais, en somme, se répète avec une suffisante uniformité.

En tenant aussi compte de l'inévitable grossièreté de ces expériences, elles témoignent du côté des vibrios une plus grande attraction envers le sérum de sang, la sérosité péritonéale et le suc entérique.

Afin de mieux éclaircir la partie qui se rapporte au sérum et au suc entérique, dans une autre série d'expériences, au lieu d'amorcer les vibrios dans le bras d'arrivée avec du suc entérique mêlé avec du sérum, j'ai remplacé ce suc par un petit fragment d'intestin grêle, prélevé d'un cobaye récemment tué.

Le résultat global fut, à peu près, égal aux précédents : dans le bras amorcé avec un fragment d'intestin, l'arrivée des vibrios s'effectua un peu plus vite que dans le deuxième bras non amorcé des tubes de contrôle. Mais on ne put constater aucune différence sensible entre le pouvoir d'attraction du sérum pur et celui de l'intestin. On ne réussit pas non plus à vérifier aucune différence dans le pouvoir d'attraction entre le sérum de sang et la sérosité péritonéale.

Pour éclaircir mieux encore ces données, j'ai voulu expérimenter aussi ce pouvoir d'attraction avec de minces tubes de verre longs de 15 centimètres et de 1 millimètre de diamètre, que j'ai remplis de sérosité péritonéale, de sérum de sang ou d'eau peptonée. Après avoir bouché l'ouverture supérieure avec de la cire à cacheter, j'ai plongé la partie inférieure, restée ouverte, dans une petite éprouvette contenant une émulsion de vibrios, ou je l'ai couchée sur une culture vibrionienne, développée à la surface d'un tube d'agar. Pour faire les cultures de la portion supérieure du liquide contenu dans les tubes capillaires, on a ôté ces derniers de l'éprouvette ou du tube l'agar, on les a fixés sur une tablette de paraffine, on a enlevé le bouchon de

cire et, par une pipette capillaire, on a prélevé une goutte de liquide qu'on a ensemencée dans de l'eau peptonée.

Les résultats d'une série d'expériences ont fourni des données à peu près constantes. Pour rejoindre le sommet des petits tubes de verre, les vibrions ont employé :

5'-6' si les petits tubes contenaient du sérum de cobayes ou de la sérosité péritonéale;

45'-2 heures si les petits tubes contenaient de l'eau peptonée (témoins).

En conclusion, l'ensemble de ces expériences nous autorise à retenir : que la sérosité péritonéale et le sérum de cobaye représentent, pour la vitesse de translation des vibrions cholériques, un milieu beaucoup plus propice que la simple eau peptonée.

Mais, malgré tout cela, les causes véritables du tropisme gastro-intestinal des vibrions cholériques restent encore peu compréhensibles.

RÉSUMÉ

Les résultats expérimentaux exposés dans ce quatrième mémoire peuvent se résumer dans les conclusions suivantes :

1^o Contrairement à ce qu'on a cru jusqu'ici, le sang des cobayes n'exerce aucun pouvoir bactéricide sur les vibrions cholériques. Par conséquent, chez les cobayes inoculés dans le péritoine, les vibrions qui se déchargent en grandes quantités dans le courant sanguin à travers les lymphatiques de la séreuse ne meurent pas. Ils y déterminent seulement une vibronémie transitoire, mais ils finissent, tôt ou tard, par abandonner la circulation générale et par se diriger et se concentrer vers les parois intestinales, qui représentent leur but et leur émonctoire naturel.

2^o Les cobayes qui ont reçu dans le péritoine une dose léthale de vibrions ne meurent ni de péritonite, ni d'intoxication ou infection générale, mais ils meurent des suites d'une gastro-entérite causée par les vibrions qui se sont concentrés et qui agissent dans les parois mêmes du canal digestif. Dans les cas qui ne sont pas très aigus, les vibrions abandonnent complè-

tement la cavité péritonéale ainsi que la circulation sanguine et se multiplient seulement, en quantité innombrable, dans les parois du canal digestif. Dans ces cas on constate, à l'autopsie, un tableau anatomique et bactériologique égal à celui d'un cas typique de choléra humain.

3^o L'excrétion des vibrions de l'organisme des cobayes inoculés dans le péritoine ne s'effectua pas seulement à travers le réseau lymphatique du conjonctif sous-muqueux et interglandulaire de l'intestin, mais aussi à travers les parois de l'estomac. Même dans les parois de l'estomac du cobaye, la présence des vibrions détermine de graves altérations anatomiques et humorales. Parmi celles-ci une des plus précoces et des plus constantes est la réaction alcaline du contenu gastrique qui se produit chaque fois que les cobayes inoculés dans le péritoine avec des doses léthales de vibrions, meurent au delà de vingt-quatre heures. Dans ce cas, le contenu liquide de l'estomac se présente aussi extraordinairement riche en vibrions.

4^o L'ablation de l'épiploon, qui est le principal organe de défense et de barrage lymphatique contre les vibrions injectés dans le péritoine, rend plus rapide et plus abondante la transmigration de ces microbes dans le courant sanguin et rend, par suite, plus graves les gastro-entérites vibroniennes d'origine péritonéale.

5^o Dans les cas à marche plus lente, on peut observer aussi, chez les cobayes, une excrétion vibronienne à travers la muqueuse bucco-pharyngienne.

6^o Dans les formes à évolution prolongée et à issue mortelle, il peut se présenter, chez les cobayes, cette forme paralytique intestinale qui a été décrite chez l'homme sous le nom de « choléra sec » ; il peut apparaître dans la circulation des agglutinines spécifiques et il peut se produire des infections ou des localisations secondaires de la part d'autres germes, comme on l'observe dans le choléra humain.

7^o Il n'est pas encore possible de dire à quoi l'on doit attribuer le gastro-entérotropisme des vibrions. Les recherches effectuées à ce sujet ont démontré seulement que le sérum de sang et la sérosité péritonéale des cobayes représentent, pour la vitesse de locomotion des vibrions cholériques, un milieu beaucoup plus propice que l'eau peptonée ordinaire.

8° Le tableau anatomique et bactériologique du choléra humain, que l'on observe chez les cobayes inoculés par voie parentérale, ne peut équivaloir à la reproduction d'un processus morbide analogue à celui qui est propre à l'homme. En effet, il reste encore à reproduire chez les animaux l'épisode symptomatologique le plus grave et le plus caractéristique du choléra humain : *l'algidité cholérique !*

EXPLICATION DES PLANCHES

Ces figures, comme celles des mémoires précédents, ont été dessinées d'après nature par M. G. MONTI, dessinateur de l'Institut d'Anatomie comparée de Rome.

PLANCHE XX.

FIG. 1. — Distribution des vibrions dans la paroi intestinale d'un cobaye de 460 grammes (voir chap. II, par. 3, cobaye n° 7), mort trois jours après l'injection péritonéale de demi-culture de vibrions cholériques. Le tissu conjonctif interacineux, comme le contenu des culs-de-sac glandulaires apparaissent parsemés d'innombrables quantités de vibrions. L'intérieur des glandes de Lieberkühn est plein aussi de vibrions. (Coloration avec fuchsine phénique). Ob. 1/15. imm. hom. Oc. 6 comp.

FIG. 2. — Paroi de l'estomac de cobaye mort deux jours après l'injection péritonéale de demi-culture de vibrions (voir chap. II, par. 3, cobaye n° 6). A proximité des débouchés des glandes peptogastriques, dont les éléments anatomiques apparaissent défaits ou très altérés, on observe des vibrions isolés ou réunis en petits groupes. La surface de la muqueuse gastrique, en haut, est complètement dépoillée de son caractéristique épithélium cylindrique. La palissade glandulaire, profondément déformée, est rendue presque méconnaissable à cause de son infiltration edémateuse. (Coloration avec fuchsine phénique), Ob. 1/15. Imm. hom. Oc. 6 comp.

FIG. 3. — Arborescence de vibrions dans le contenu de l'iléum d'un cobaye de 300 grammes, tué douze heures après l'injection péritonéale d'une culture cholérique (voir chap. II, par. 3). Coloration avec fuchsine phénique. Ob. 1/15. Imm. hom. Oc. 6 comp.

FIG. 4. — Vibrions dans le contenu diarrhéique de l'intestin grêle d'un cobaye mort deux jours après l'injection péritonéale de demi-culture cholérique (voir chap. II, par. 3, cobaye n° 6).

PLANCHE XXI.

FIG. 1. — Intestin grêle de cobaye mort trois jours après l'injection péritonéale de demi-culture de vibrions cholériques (la même que la figure 1 de la planche précédente). Dans les cryptes de Lieberkühn, on observe la disposition caractéristique des vibrions qui sont expulsés à travers la muqueuse. Coloration et grossissement, comme ci-dessus.

FIG. 2. — Préparation du contenu diarrhéique de l'intestin grêle du même cobaye qu'à la figure 4 de la planche précédente. Coloration et grossissement, comme ci-dessus.

FIG. 3. — Préparation du contenu de l'iléum du cobaye précédent.

TABLE DES MATIÈRES

Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinématographique, par J. COMANDON	1
Etudes sur le pneumocoque (<i>neuvième mémoire</i>) : Immunité antipneumococcique, par M ^{me} A. RAPHAEL	26
Étude expérimentale sur la sérothérapie antigenococcique, par FÉLIX TERRIEN, ROBERT DEBRÉ et JEAN PARAF	34
De l'action des sérum par la voie respiratoire, par A. BESREDKA	51
Abreuvoir pour rats et souris, par A. PONSELLÉ	55
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — La pathogénie du choléra et la vaccination anticholérique, par J. CANTACUZÈNE	57
Technique d'identification des germes pyocyaniques, par C. GESSARD	88
Etudes sur le pneumocoque (<i>dixième mémoire</i>) : Préparation et propriétés des sérum antipneumococciques, par C. TRUCHE	98
Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires, par A. BORREL	105
Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>premier mémoire</i>) : Sérum « antisérum », par M. NICOLLE, E. CÉSARI et E. DEBAINS	149
Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématique au Mexique, par S. BURT WOLBACH et JOHN L. TOON	153
De l'emploi de l'éther acétique comme réactif précipitant des protéides, par A. MARIE	159

TABLE DES MATIÈRES

1031

Production d'acide formique par la levure dans les milieux amidés, par P. THOMAS	162
Études sur le pneumocoque (<i>onzième mémoire</i>): Races du pneumocoque, par M. NICOLLE et E. DEBAINS	177
Les conditions de nutrition des Anophèles en France (<i>Anopheles maculipennis</i>) et le rôle du bétail dans la prophylaxie du paludisme, par E. ROUBAUD	181
Les levures des saucissons, par E. CÉSARI et A. GUILLIER-MOND.	229
Les sérums antiprotéasiques, leur spécificité. La réaction de l'antiprotéase, par L. LAUNOY.	249
De la pathogénie du choléra (<i>deuxième mémoire</i>): La « péritonite cholérique » du cobaye, par le professeur G. SANARELLI, Directeur de l'Institut d'Hygiène de l'Université de Rome (avec la planche I)	271
Recherches sur la préparation des sérums antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (<i>premier mémoire</i>), par M. NICOLLE, V. FRASEY, E. DEBAINS et E. NICOLAS	285, [668]
Anaphylatoxine et anaphylaxie, par A. BESREDKA.	334
Étude sur la peste aviaire, par C. JOUAN et A. STAUB	343
Ostéo-périostite post-typhique traitée par un autovaccin vivant sensibilisé (<i>méthode Besredka</i>), par les Docteurs M. CIUCA et I. ENESCU	358
Infection et vaccination par voie trachéale, par A. BESREDKA.	361
De la pathogénie du choléra (<i>troisième mémoire</i>): Le protéïde du vibrion cholérique, par le professeur G. SANARELLI.	370
Action du bacille fluorescent liquéfiant de Flügge sur l'asparagine en milieu chimiquement défini (<i>deuxième mémoire</i>): Produits et mode d'attaque de l'asparagine, par le D ^r A. BLANCHETIÈRE.	392
Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1919, par J. VIALA	412
État organisé des colonies bactériennes, par RENÉ LEGROUX et J. MAGROU (avec les planches II à XII).	417
La flagellose des euphorbes, par CARLOS FRANÇA (avec les planches XIII et XIV).	432

Essais d'inoculation du paludisme au chimpanzé, par F. MESNIL et E. ROUBAUD (avec la planche XV)	466
Pyrexie mortelle à allure spéciale causée par un flagellé à la Guyane française, par MARCEL LÉGER	481
Composition chimique du bacille tuberculeux, par A. GORIS.	497
Sur l'évolution de <i>Sarcocystis muris</i> , par M. MARULLAZ . .	547
Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose, par A. CALMETTE et C. GCÉRIN.	553
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Considérations sur les théories de la coagulation du sang, par le D ^r JULES BORDET. .	561
Études sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>deuxième mémoire</i>) : Sérum antitoxiques, par M. NICOLLE, E. CÉSARI et E. DEBAINS	596
Sur la classification de certains groupes de bactéries aérobie de l'intestin humain, par ALDO CASTELLANI et ALBERT J. CHALMERS.	600
Recherches complémentaires sur la fabrication du Nuoc-mam, par J. MESNARD et E. ROSÉ	622
Mort subite du lapin au cours d'inoculations sous-cutanées de substance nerveuse homologue, par P. REMLINGER	650
Addendum	668
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Contribution à l'étude des microbes antagonistes de la bactéridie charbonneuse (<i>Bacillus anthracis</i>). Recherches expérimentales, par W. SILBERSCHMIDT et E. SCHOCH.	669
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Contribution à l'étude des infections intestinales. Le <i>Bacillus Bookeri</i> , par H. TISSIER.	684
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Rôle des hémolysines dans l'intoxication microbienne, par M. WEINBERG et M. NASTA	690
<i>Jubilé E. Metchnikoff.</i> — Sur le dosage du tryptophane dans les matières protéiques, par PIERRE THOMAS. . .	701
Études sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>troisième mémoire</i>) : Sérum anticellulaires. Valeur pratique de la réaction précipitante, par M. NICOLLE et E. CÉSARI.	709

TABLE DES MATIÈRES

1033

Synthèses de l'acide cyanique par oxydation des substances organiques. Nouvelles méthodes d'analyse de ce corps, par R. FOSSE	745
Recherches sur le <i>Spirochæta icterohemorragiæ</i> Inada et Ido, par MARIAN GIESZCZYKIEWICZ (avec la planche XVII)	763
La cellule géante <i>syncytium</i> ou dérivé de <i>syncytium</i> ; contribution à l'étude des granulomes, par LIÉNAUX et HAMOIR	775
Les propriétés des microbes lactiques; leur classification, par PAUL VAN STEENBERGE	803
De la pathogénie du choléra (<i>quatrième mémoire</i>): Le gastro-entérotropisme des vibrions (<i>première partie</i>), par le professeur G. SANARELLI	871
L'immunité naturelle et acquise chez la chenille de <i>Galleria mellonella</i> (<i>premier mémoire</i>), par S. METALNIKOW	888
Étude expérimentale de l'encéphalite léthargique, par C. LEVADITI et P. HARVIER (avec les planches XVIII et XIX)	911
De la pathogénie du choléra (<i>quatrième mémoire</i>): Le gastro-entérotropisme des vibrions (<i>suite et fin</i>), par le professeur SANARELLI (avec les planches XX et XXI)	973

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

BESREDEA (A.)	De l'action des sérum par la voie respiratoire	51
—	Anaphylatoxine et anaphylaxie.	334
—	Infection et vaccination par voie trachéale.	361
BLANCHETIÈRE (A.)	Action du bacille fluorescent liquéfiant de Flügge sur l'asparagine en milieu chimiquement défini (<i>deuxième mémoire</i>). Produits et modes d'attaque de l'asparagine.	392
BORDET (Jules)	Considérations sur les théories de la coagulation du sang	561
BORREL (A.)	Pneumonie et tuberculose chez les troupes noires.	105
CALMETTE (A.) et GUÉRIN (C.) .	Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose.	553
CANTAGUZÈNE (J.)	La pathogénie du choléra et la vaccination anticholérique.	57
CASTELLANI (Aldo) et CHALMERS (Albert J.)	Sur la classification de certains groupes de bacilles aérobies de l'intestin humain	600
CÉSARI (E.), NICOLLE (M.) et DEBAINS (E.)	Etude sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>premier mémoire</i>). Sérum « antisérum » . . .	149
—	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>deuxième mémoire</i>). Sérum antitoxique.	598
CÉSARI (E.) et NICOLLE (M.) .	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>troisième mémoire</i>). Sérum anticellulaire. Va-	

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS 1035

CÉSARI (E.) et GUILLERMOND (A.)	leur pratique de la réaction précipitante	709
CHALMERS (Albert J.) et CASTELLANI (Aldo)	Les levures des saucissons	229
CIUCA (M.) et ENESCU (J.)	Sur la classification de certains groupes de bacilles aérobies de l'intestin humain	600
COMANDON (J.)	Ostéo-périostite post-typhique traitée par un auto-vaccin vivant sensibilisé (<i>Méthode Besredka</i>)	358
DEBAINS (E.), NICOLLE (M.) et CÉSARI (E.)	Mouvements des leucocytes et quelques tactismes étudiés à l'aide de l'enregistrement cinématographique.	1
DEBAINS (E.) et NICOLLE (M.)	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>premier mémoire</i>). Sérum « antisérum ».	49
DEBAINS (E.), NICOLLE (M.), FRASEY (V.), NICOLAS (E.)	Etudes sur le pneumocoque (<i>onzième mémoire</i>). Races du pneumocoque.	177
DEBAINS (E.), NICOLLE (M.) et CÉSARI (E.)	Recherches sur la préparation des sérum antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (<i>premier mémoire</i>). 285, [668]	
DEBRÉ (Robert), TERRIEN (Félix) et PARAF (Jean).	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>deuxième mémoire</i>). Sérum antitoxique	596
ENESCU (J.) et CIUCA (M.)	Etude expérimentale sur la sérothérapie antigenococcique	34
FOSSE (R.)	Ostéo-périostite post-typhique traitée par un auto-vaccin vivant sensibilisé (<i>Méthode Besredka</i>)	38
FRANÇA (Carlos)	Synthèses de l'acide cyanique par oxydation des substances organiques. Nouvelles méthodes d'analyse de ce corps.	715
FRASEY (V.), NICOLLE (M.), DEBAINS (E.), NICOLAS (E.)	La flagellose des euphorbes (avec les planches XIII et XIV).	432
GUILLERMOND (A.)	Recherches sur la préparation des sérum antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (<i>premier mémoire</i>). 285, [668]	
GESSEND (C.)	Téchoïque d'identification des germes pyocyaniques	88
GIESZCZYKIEWICZ (Marian)	Recherches sur le <i>Spirochæta icterohemorragiae</i> Inada et Ido (avec la planche XVII)	763

GORIS (A.)	Composition chimique du bacille tuberculeux.	497
GUÉRIN (C.) et CALMETTE (A.).	Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose.	553
GUILLIERMOND (A.) et CÉSARI (E.).	Les levures des saucissons.	229
HAMOIR et LIÉNAUX	La cellule géante <i>syncytium</i> ou dérivé du <i>syncytium</i> . Contribution à l'étude des granulomes	777
HARVIER (P.) et LEVADITI (C.).	Etude expérimentale de l'encéphalite léthargique (avec les planches XVIII, XIX)	914
JOUAN (C.) et STAUB (A.).	Etude sur la peste aviaire.	343
LAUNOY (L.)	Les sérums antiprotéasiques, leur spécificité. La réaction de l'antiprotéase.	219
LÉGER (Marcel).	Pyrexie mortelle à allure spéciale causée par un flagellé à la Guyane française (avec la planche XVI).	481
LEGROUX (René) et MAGROU (J.)	Etat organisé des colonies bactériennes (avec les planches II à XII).	417
LEVADITI (C.) et HARVIER (P.).	Etude expérimentale de l'encéphalite léthargique (avec les planches XVIII, XIX)	911
LIÉNAUX et HAMOIR	La cellule géante <i>syncytium</i> ou dérivé du <i>syncytium</i> . Contribution à l'étude des granulomes	777
MAGROU (J.) et LEGROUX (René)	Etat organisé des colonies bactériennes (avec les planches II à XII)	417
MARIE (A.).	De l'emploi de l'éther acétique comme réactif précipitant des protéides.	159
MARMIER (Louis)	Modification d'un régulateur de chauffage électrique (<i>mémoire du t. 27, omis à la Table des auteurs des tomes 26-30</i>)	668
MARULLAZ (M.)	Sur l'évolution du <i>Sarcocystis muris</i>	517
MESNARD (J.) et ROSÉ (E.).	Recherches complémentaires sur la fabrication du Nuoc-mam	622
MESNIL (F.) et ROUBAUD (E.).	Essai d'inoculation du paludisme au chimpanzé (avec la planche XV)	166
METALNIKOW (S.)	L'immunité naturelle et acquise chez la chenille de <i>Galleria mellonella</i> (<i>premier mémoire</i>)	890
NASTA (M.) et WEINBERG (M.).	Rôle des hémolysines dans l'intoxication microbienne	690

NICOLAS (E.), NICOLLE (M.), FRASEY (V.) et DEBAINS (E.).	Recherches sur la préparation des sérum s antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (<i>premier mémoire</i>). 285, [668]	
NICOLLE (M.), CÉSARI (E.) et DEBAINS (E.)	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>pre- mier mémoire</i>). Sérum « antisérum ». 149	
NICOLLE (M.) et DEBAINS (E.).	Etudes sur le pneumocoque (<i>onzième mémoire</i>). Races du pneumocoque . . .	177
NICOLLE (M.), FRASEY (V.), DEBAINS (E.) et NICOLAS (E.).	Recherches sur la préparation des sérum s antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval (<i>premier mémoire</i>). 285, [668]	
NICOLLE (M.), CÉSARI (E.) et DEBAINS (E.)	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>deuxième mémoire</i>). Sérum antitoxique	596
NICOLLE (M.) et CÉSARI (E.).	Etudes sur la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (<i>troisième mémoire</i>). Sérum anticellulaire. Valeur pratique de la réaction précipitante.	709
PARAF (Jean), DEBRÉ (Ro- bert) et TERRIEN (Félix).	Etude expérimentale sur la sérothé- rapie antigenococcique.	34
PONSELLE (A.)	Abreuvoir pour rats et souris.	55
RAPHAEL (M ^{me} A.)	Etudes sur le pneumocoque (<i>neuvième mémoire</i>). Immunité antipneumococ- cique	26
REMLINGER (P.)	Mort subite du lapin au cours d'inocu- lations sous-cutanées de substance nervuse homologue.	630
ROSÉ (E.) et MESNARD (J.) .	Recherches complémentaires sur la fabrication du Nuoc-mam	622
ROUBAUD (E.)	Les conditions de nutrition des Ano- phèles en France (<i>Anopheles maculip- ennis</i>) et le rôle du bétail dans la prophylaxie du paludisme.	181
ROUBAUD (E.) et MESNIL (F.).	Essais d'inoculation du paludisme au chimpanzé (avec la planche XV). . . .	466
SANARELLI (G.)	De la pathogénie du choléra (<i>deuxième mémoire</i>). La « péritonite cholérique » du cobaye (avec la planche I) (<i>Troisième mémoire</i>). Le protéide du vibron cholérique	271
	(<i>Quatrième mémoire</i>). Le gastro-enté- rotropisme des vibrons	370
	873, 973	

SILBERSCHMIDT (W.) et SCHOCH (E.)	Contribution à l'étude des microbes antagonistes de la bactéridie charbonneuse (<i>Bacillus anthracis</i>). Recherches expérimentales.	669
SCHOCH (E.) et SILBERSCHMIDT (W.).	Contribution à l'étude des microbes antagonistes de la bactéridie charbonneuse (<i>Bacillus anthracis</i>). Recherches expérimentales.	669
STAUB (A.) et JOUAN (C.).	Etude sur la peste aviaire.	343
TERRIEN (Félix), DEBRÉ (Robert et PARAF (Jean)	Etude expérimentale sur la sérothérapie antigonococcique.	34
THOMAS (P.).	Production d'acide formique par la levure dans les milieux amidés	162
—	Sur le dosage du tryptophane dans les matières protéiques.	701
TISSIER (H.).	Contribution à l'étude des infections intestinales. Le <i>Bacillus Bookeri</i>	684
TOOD (John L.) et WOLBACH (S. Burt).	Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématisque au Mexique	150
TRUCHE (G.).	Etudes sur le pneumocoque (<i>dixième mémoire</i>) : Préparation et propriétés des sérums antipneumococciques	98
VAN STEENBERGE.	Les propriétés des microbes lactiques.	805
WEINBERG (M.) et NASTA (M.).	Rôle des hémolysines dans l'intoxication microbienne	690
VIALA (J.).	Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1919	412
WOLBACH (S. Burt) et Tood (John L.)	Note sur l'étiologie et l'anatomie pathologique du typhus exanthématisque au Mexique	153

Le G^rant : G. MASSON.

Fig. 1



Fig. 4

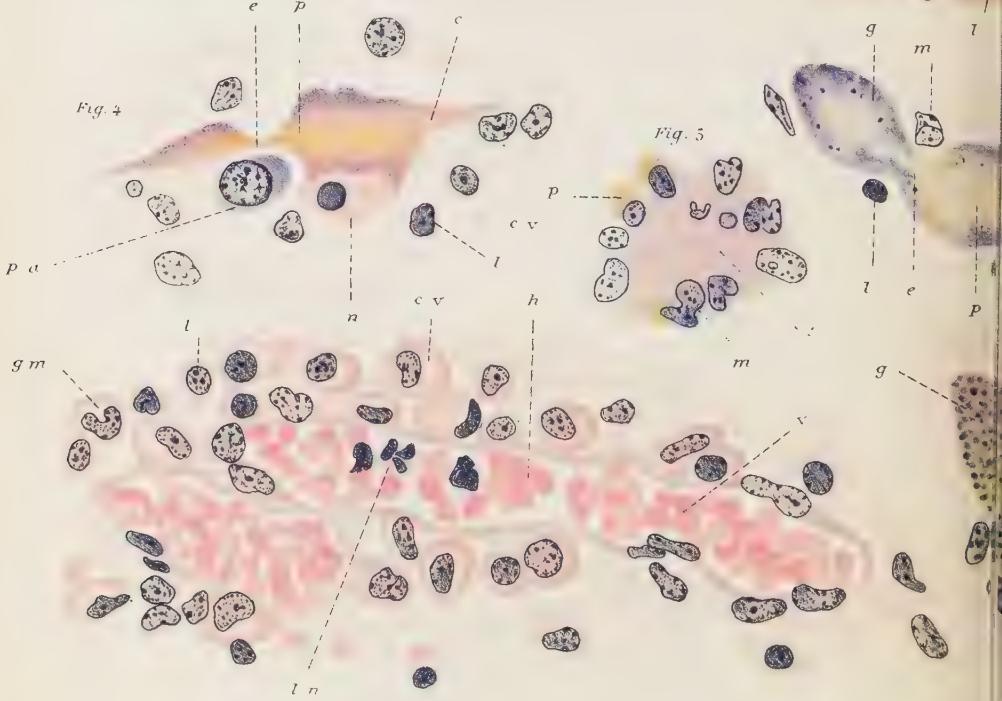


Fig. 5

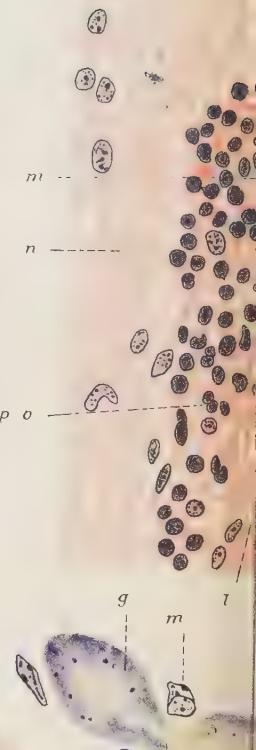
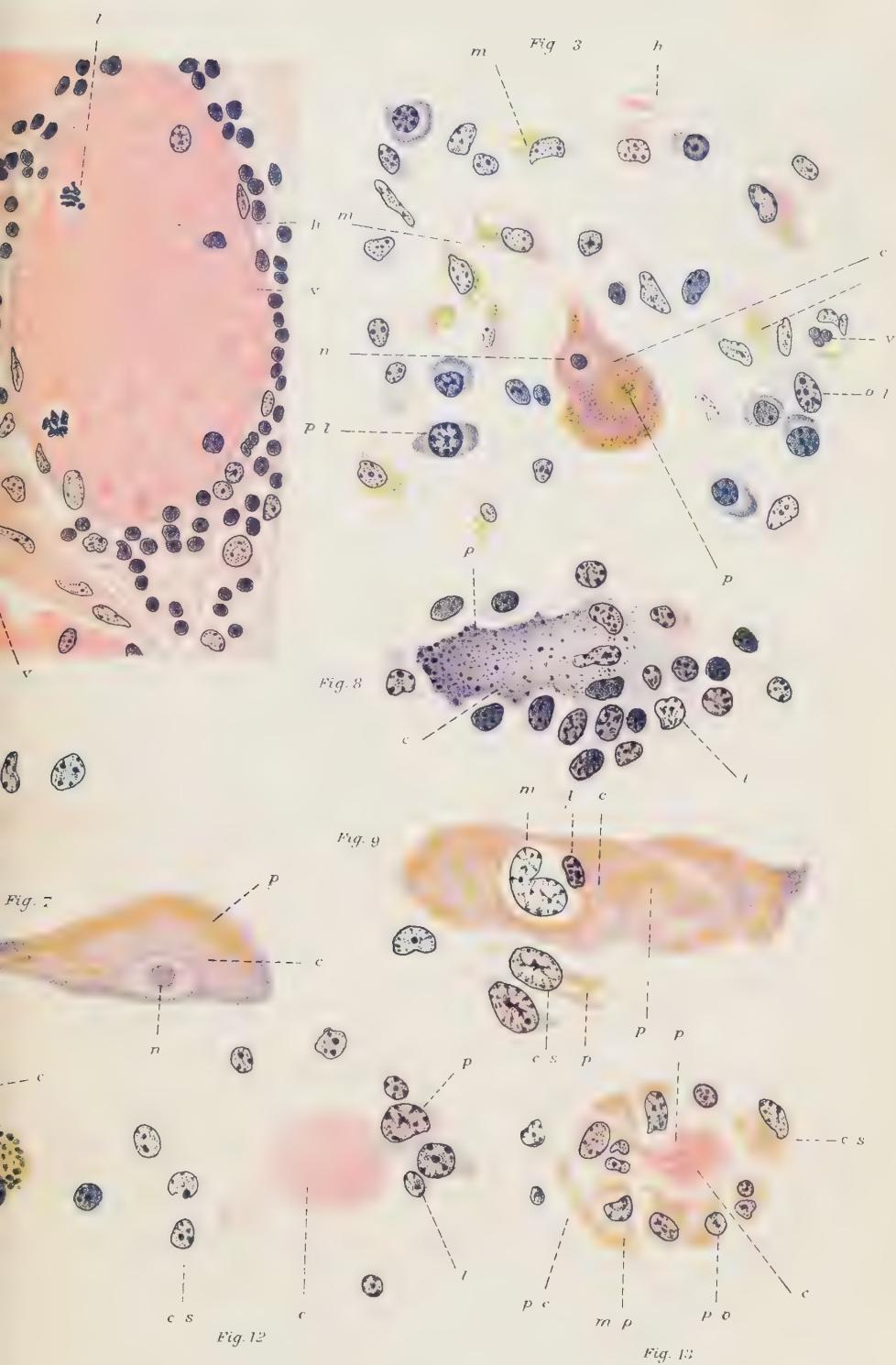


Fig. 10





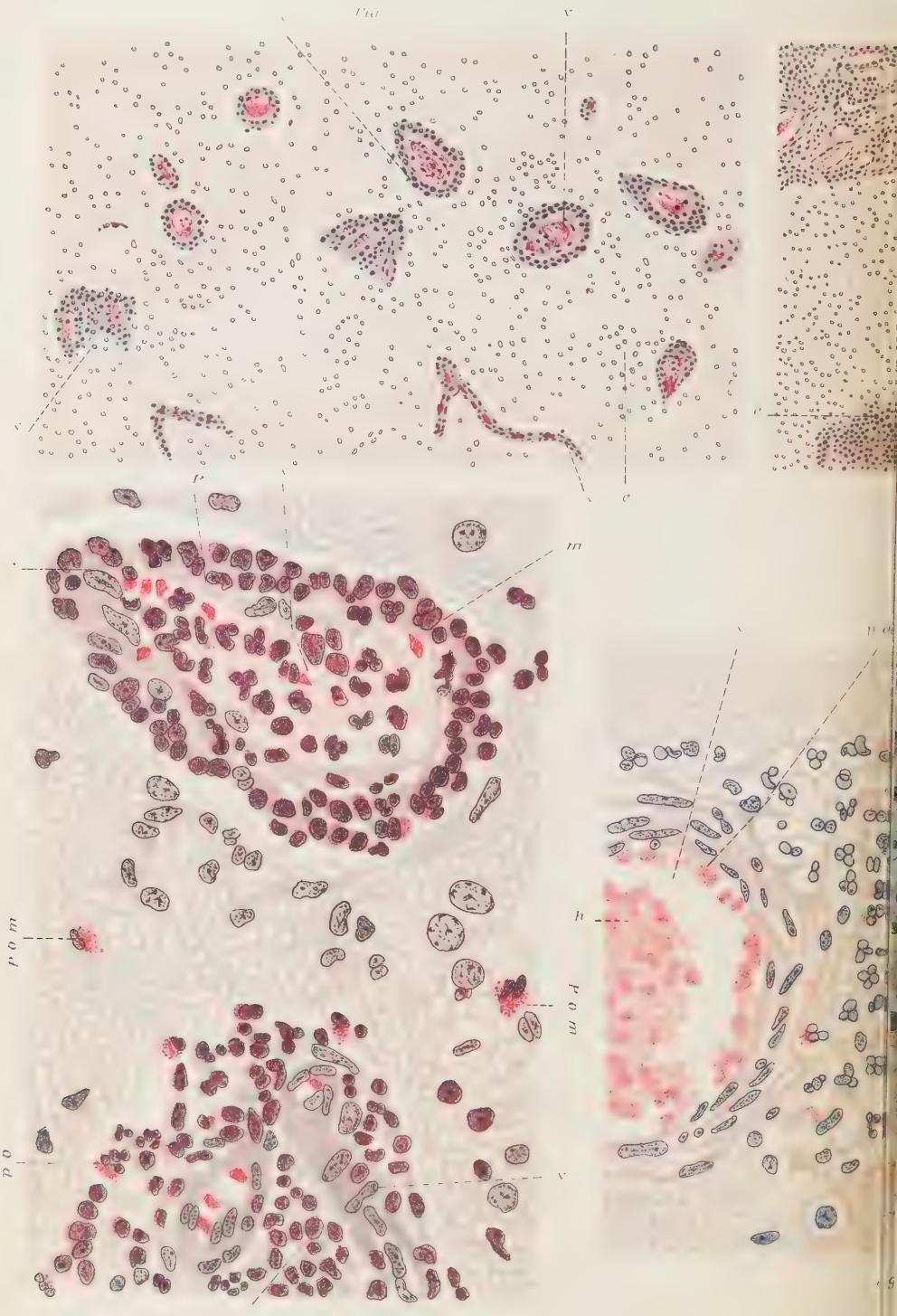


Fig.

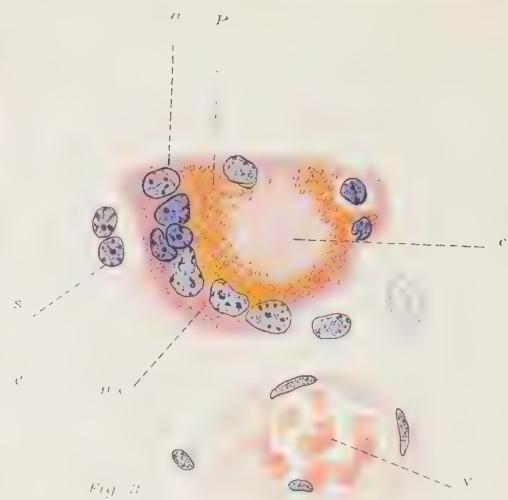
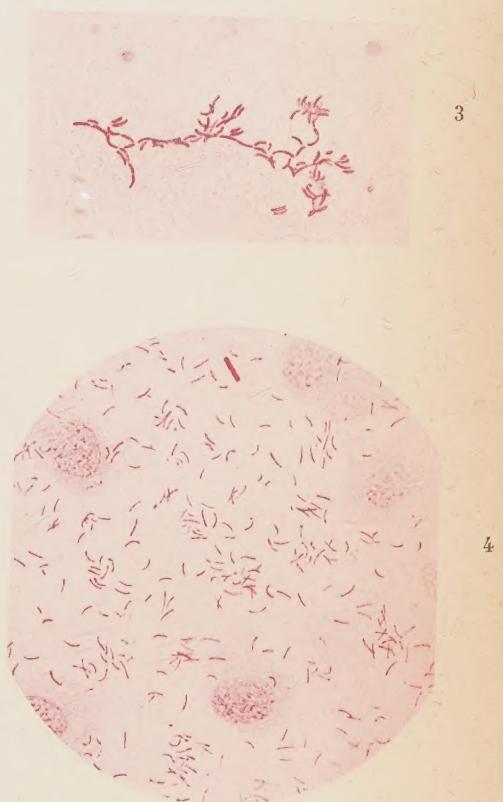
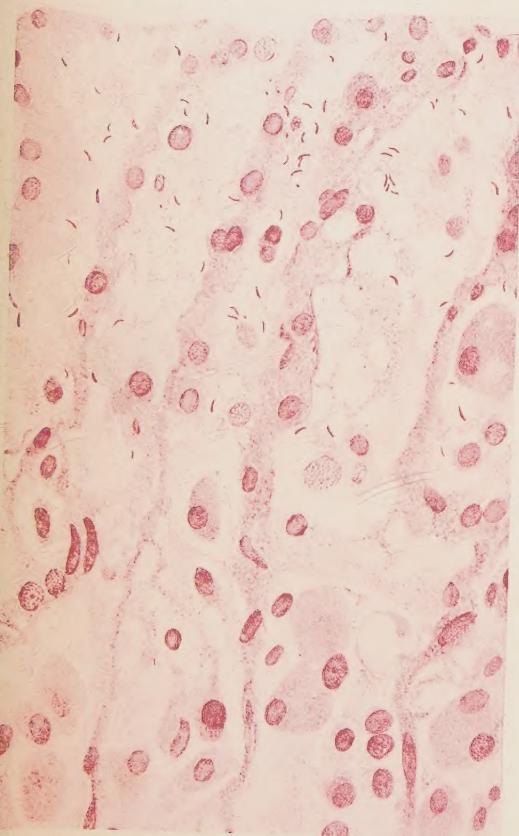
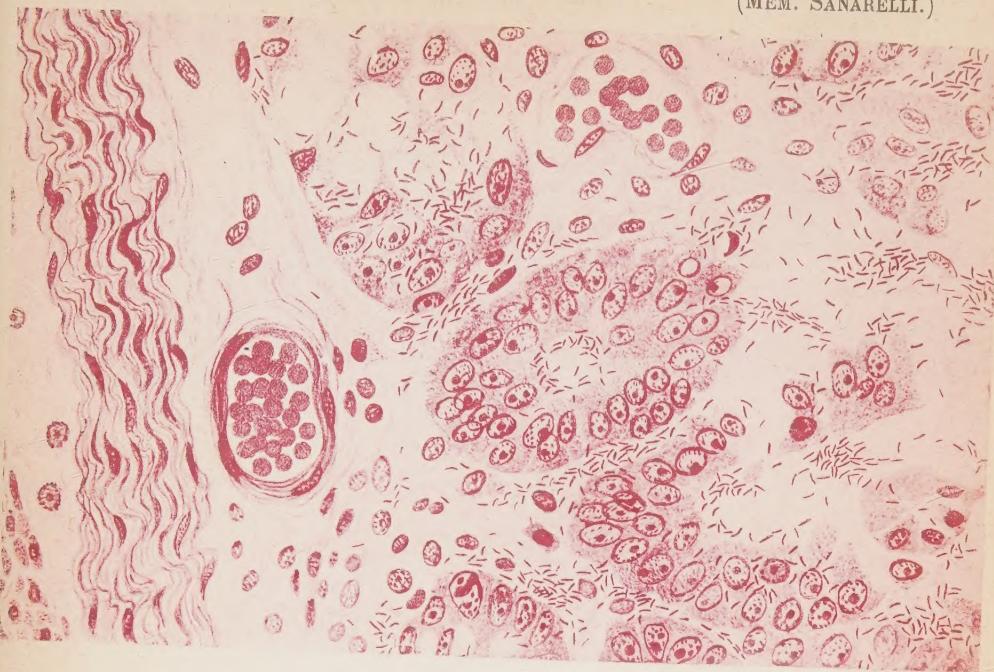


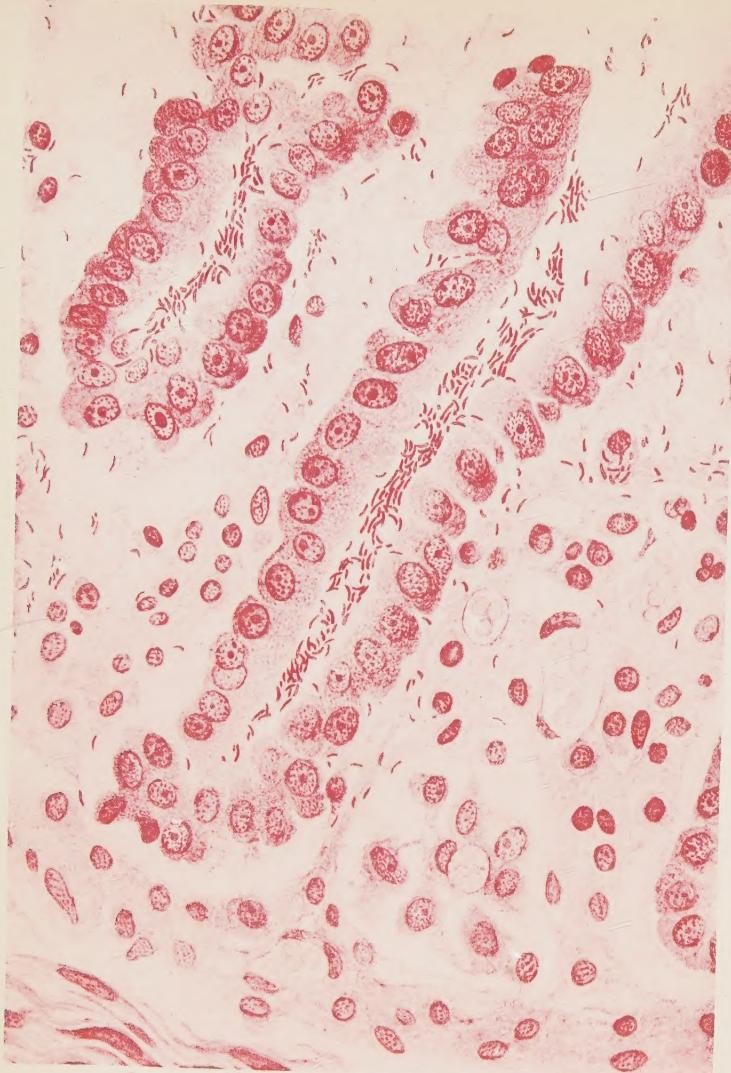
Fig. D



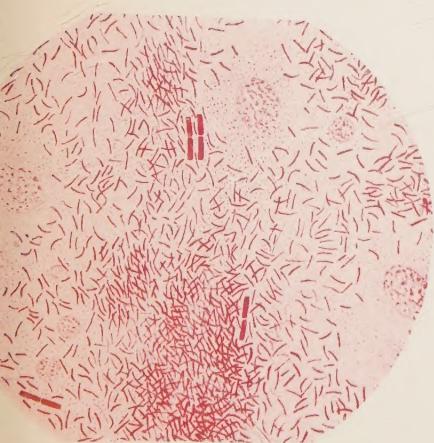
Fig. E







1



3

